152

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1912 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Iekoussiel TCHERTKOFF

Né à Odessa, le 16 juillet 1884
Licencié ès sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ANÉMIES GRAVES

DE LA GROSSESSE

Président : M. WIDAL, *professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & Cie, ÉDITEURS
15, Rue Racine (VIe)

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM GILBERT DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	BAR PINARD RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	RETTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERRE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MES PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL

Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Nous avons eu l'occasion de suivre sous la direction du Dr Lemierre 2 malades atteintes d'anémie pernicieuse, qui venaient d'accoucher. L'aspect clinique de ces 2 cas ainsi que la formule sanguine étaient très ressemblants, leur évolution a été variable ; guérison de la première malade, mort de l'autre. Nous nous sommes proposé, sur le conseil de M. Lemierre, d'élucider les rapports existant entre la grossesse et les anémies graves, et de chercher si le tableau clinique ou hématologique ne présente pas un signe quelconque pouvant dicter le pronostic.

Nous remercions ici vivement M. le Dr Lemierre de l'amabilité avec laquelle il nous a guidé, aussi bien dans l'étude clinique de nos 2 cas que dans la rédaction de ce modeste travail.

Nous adressons à M. le professeur Widal, qui nous a fait le grand honneur de présider notre thèse, nos respectueux remerciements.

Nous tenons à remercier ici nos maîtres des hôpitaux ainsi que tous ceux qui ont contribué à notre enseignement médical : MM. les Drs Lemierre,

Petit, Siredey, MM. les professeurs Bar, Chauffard, Hutinel, Widal ; MM. les professeurs agrégés Campenon, Guéniot, Lequeux, Nobécourt, Roussy, Walther.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ANÉMIES GRAVES

DE LA GROSSESSE

HISTORIQUE

S'il est vrai qu'on trouve chez Addisson dans son *Traité sur les maladies des capsules surrénales* une description qui se rapproche beaucoup de celle de l'anémie pernicieuse et qu'il parle déjà de la dégénérescence graisseuse des organes, si même chez Lebert j'ai lu une description très nette de 3 cas d'anémie étudiés par lui à Zurich en 1854, s'il est vrai qu'on trouve çà et là dans la littérature des cas rappelant plus ou moins la description de la maladie, c'est incontestablement à Biermer (1868 et 1872) que revient l'honneur d'avoir groupé les faits qui avant lui sont passés inaperçus, de donner une description clinique complète de la maladie, de lui donner son nom actuel, d'attirer l'attention du monde médical sur cette maladie qui, dès lors, rentre dans le cadre nosologique. Il croit que la maladie survient surtout chez des gens pauvres, vivants dans des con-

ditions hygiéniques détestables. Il indique comme causes prédisposantes le *puerperium et les diarrhées* chroniques. Dans son tableau clinique il indique déjà tous les symptômes saillants de cette maladie (sauf examen du sang) : aspect pâle, faiblesse, vertiges, troubles digestifs, œdèmes, fièvre non constante et irrégulière, hémorragies rétiniennes, hémorragies méningées sans phénomènes cliniques et enfin délire au dernier moment.

Il attire l'attention sur a dégénérescence graisseuse des muscles du myocarde et des lésions dégénératives des petites artères.

En 1871 Gusserow publie 5 cas d'anémie pernicieuse qu'il a observés chez des femmes enceintes à Zurich aussi. Il est frappé par la ressemblance extraordinaire de l'évolution clinique de la maladie et de l'identité des lésions constatées à l'autopsie. Il dit que la dégénérescence du cœur ainsi que l'anémie du cerveau ne sont que des lésions secondaires.

Et, contrairement à ce qui est indiqué dans la plupart des mémoires, ce qui le frappe surtout, *c'est la fréquence de la maladie à Zurich*. Il pense déjà, lui, à la possibilité des causes locales.

Mais non, comme certains auteurs le supposent, à des causes d'ordre social car il dit nettement : « On ne peut pas rapporter cette maladie au manque de nourriture.

Pourtant ne voyant pas qu'elles pourraient être ces causes il rejette cette idée de l'influence locale et s'arrête à l'idée que l'anémie pernicieuse doit être

une maladie de la grossesse. Mais, contrairement à ce qu'on lit partout sur ce sujet, il suppose que la grossesse n'est pas la cause directe de la maladie, car, dit-il « d'abord il y a parmi mes 5 cas une primipare » et en outre « il y a trop souvent des grossesses fréquentes sans que cette maladie survienne ». Il croit que la *grossesse est une cause prédisposante.*

En 1874, Immermann publie un article sur l'anémie pernicieuse. Il indique que la maladie est *fréquente chez les femmes de vingt à quarante ans*, que les grossesses et le puerperium y prédisposent, que les mauvaises conditions hygiéniques, les diarrhées continues, les pertes sanguines répétées sont aussi des causes prédisposantes. Mais ce qu'on ne dit nul part, ce que Immermann *lui aussi rejette absolument*, c'est l'idée que ces causes soient les vraies causes de la maladie ; elles jouent certainement un certain rôle, mais ce ne sont que des causes adjuvantes. « Elles sont trop banales, dit-il, pour que la maladie ne soit pas plus fréquente, pour que d'autres observateurs ne l'aient pas vue jusqu'à aujourd'hui.

Il y a *certainement une cause locale.* A Bâle, pourtant très voisin de Zurich, la maladie est très rare. Ce qui parle aussi contre le rôle primordial attribué aux causes ci-énumérées, c'est l'inutilité de la thérapeutique. La maladie n'a pas de rapport ni avec la chlorose, ni avec la leucémie (nous verrons dans la suite si ce point de vue est exact).

Ce qui est frappant dans cette maladie, c'est la conservation du tissu adipeux sous-cutanné, fait qui

pourrait servir d'après lui à la différencier des anémies par cancer ou par septicémie. Les hémorragies retiniennes sont pour lui le résultat de la lésion des vaisseaux, et la fièvre notée par Biermer est d'origine humorale et certainement pas la cause de la maladie. Il dit : « *La grossesse n'est pas la cause de l'anémie pernicieuse, elle ne fait que l'aggraver.* »

Quincke (1876) attire l'attention sur les déformations des globules rouges qu'on appelle depuis poïkilocytose. Il attire l'attention sur la siderose des organes. Au point de vue clinique, il montre que la maladie n'est pas nécessairement pernicieuse, et que dans certains cas la guérison peut survenir. Sur 10 cas il y a 4 cas chez l'homme, 5 chez la femme et 1 cas chez l'enfant. Ces 10 cas ont été observés en deux ans tandis qu'à Lausanne en quatre ans il a eu à peine 2 cas.

Pour Quincke, la misère physiologique, *la grossesse*, l'inanition lente, fournissent un rôle important, mais dans certains cas les conditions matérielles peuvent être bonnes. Il lui semble que *cette maladie est un syndrome produit par des causes différentes et non une entité morbide.*

Eichorst attire l'attention sur le microcythémie, qu'il considère comme un signe important de l'anémie pernicieuse.

Conhein parle, le premier, des modifications de la moelle et de son examen microscopique.

Geelmyden, cité par Lazarus, a montré que la

modification de la moelle n'est pas une transformation lymphoïde, comme on l'a cru tout d'abord, mais que c'est une augmentation de l'activité medullaire ; il attire l'attention sur les globules rouges volumineux qui contiennent beaucoup d'hémoglobine.

Lepine trouve des globules géantes, il est frappé lui aussi, de la fréquence de cette maladie en Suisse, mais il attribue cela à des mauvaises conditions hygiéniques. Il ne croit pas nécessaire de créer une entité morbide. Il considère avec Perl que la dégénérescence du cœur est un phénomène banal dû a l'anémie.

Zoeller, dans sa thèse, fait une mise au point de la question. Il conclut que les grossesses fréquentes suffisent pour provoquer une anémie pernicieuse.

Muller, 1877, publie une étude de 62 cas et ces conclusions concordent avec celles de Biermer. Pour lui les conditions hygiéniques jouent un rôle important. La maladie ne se voit que dans les classes pauvres.

Byrom-Bramwell obtient de très bons résultats thérapeutiques de l'emploi de l'arsenic dans 7 cas d'anémie pernicieuse, qu'il considère comme une anémie extrême, résultat des différents états morbides.

Quincke reprend la question la même année. Sur 21 malades, il trouve 13 femmes, 8 hommes, la majorité de l'âge moyen. Les conditions hygiéniques jouent un rôle primordial quand d'autres causes débili-

tantes s'y ajoutent. Dans les cas où les mauvaises constitutions hygiéniques sont absentes, il accuse les fatigues psychiques.

Il croit que l'anémie pernicieuse n'est qu'une anémie banale mais extrême. « Si je me permets une comparaison, dit-il, le rapport entre l'anémie pernicieuse et l'anémie simple est le même qu'entre cholémie et ictère, diabète et glycosurie, urémie et léger mal de tête. »

Il attire l'attention sur l'évolution quelquefois capricieuse de la maladie, *sur les rémissions fréquentes*, sur les rechutes, sur *les améliorations quelquefois absolument inattendues*, sur la mortalité assez élevée, 50 o/o des cas.

Il parle du siderose des organes et des bons effets obtenus par la transfusion, mais il se garde de conclure à l'effet toujours favorable de cette opération, car dans 4 cas il n'a obtenu aucun résultat.

Hayem, dans le cas publié par Ferrand, trouve une valeur globulaire élevée.

Quinquand, 1879, fait une étude du pouvoir oxydant du sang et des matériaux solides du sérum. Il considère comme signes importants la diminution considérable d'hémoglobine, et la diminution des matériaux solides du sérum.

Les modifications du sang sont produites par un parasite, le fœtus pour l'anémie puerpérale. Cette anémie peut présenter différents degrés ; les unes, légères, guérissent ; les autres, plus graves, se terminent par la mort.

Laache (1883) de Christiania, étudie attentivement le sang dans l'anémie pernicieuse. Pour cet auteur les microcytes d'Eichorst et les poïkilocytes de Quinke ne sont pas des signes pathognomoniques d'anémie pernicieuse, le seul symptôme important c'est l'augmentation de la valeur globulaire.

Pue Smith publie l'étude de 103 cas. Il conclut que l'anémie pernicieuse est une entité morbide bien différente par ses symptômes des anémies symptomatiques, et caractérisée par absence de l'eucémie, par les altérations des globules rouges, ecchymoses rétiniennes, fièvre, terminaison fatale, hémorragies intenses et épanchements passifs.

Hayem (1883), après Ehrlich, fait la distinction des globules rouges, nucléés moyens et des globules rouges nucléés géants.

Affanassiew dans ses études expérimentales obtient par injection des substances hémolysantes ; une poïkilocytose et les hématies sont décolorées. De l'hémoglobine dans l'urine. Il conclut que quand la région du sang est peu marquée, on a la constatation de l'hypersécrétion biliaire et jaunisse.

Avec une intoxication plus forte le foie ne suffit pas a transformer la grande quantité des globules rouges détruits, l'hémoglobine passe dans les urines.

Petrone (1884), après Frankenhauser, émet l'hypothèse de la nature infectieuse de la maladie.

Il a fait des injections du sang de l'anémie pernicieuse aux cobayes qu'il rendait ainsi anémique.

Silbermann (1886) provoque par injection des substances hémolysantes, des lésions du sang chez des animaux (chiens) et *un tableau clinique* d'une ressemblance extraordinaire avec l'anémie pernicieuse. D'après lui l'anémie pernicieuse est due à la *décomposition* des globules rouges et des défauts de régénération, c'est une hémoglobinémie. Les hémorragies sont dues à la stase ou embollies capillaires. La fièvre est d'origine humorale, les dégénérescences graisseuses des organes sont dues au manque d'oxygène et à la dilution sanguine et il conçoit qu'on peut expérimentalement provoquer l'anémie pernicieuse.

Hunter (1888) fut le premier qui parla d'intoxication, cause d'anémie pernicieuse. Cette intoxication pour lui viendrait du tractus digestif qui présente des lésions qu'on ne trouve dans aucune autre maladie. « C'est une anémie de caractère hémolytique de cause toxique d'origine infectieuse. »

Reyher et Runeberg (1886) signalent la possibilité d'invoquer comme cause d'anémie pernicieuse le botriocephalus latus. Runeberg décrit 19 cas d'anémie pernicieuse dont 12 ont été guéris par expulsion de botriocephalus et par arsenic et fer.

Gabritchersky (1891) confirme le fait vu par Ehrlich que certains globules rouges prennent une teinte métachromatique et lui donne le nom actuel de polychromotophylie. Son opinion diffère de celle d'Ehrlich en ce qu'il croit que c'est un fait de dégénération.

Chapiro et Dehio (1892) ont supposé que seulement

les vers malades ou morts peuvent produire l'anémie pernicieuse.

Tarnier (1892) croit qu'il existe une anémie pernicieuse *chez les femmes enceintes* et non des femmes enceintes et que l'accouchement provoqué n'arrête pas l'évoluiion de la maladie.

Plicot (1894), contrairement à un certain nombre d'auteurs, n'attribue aucune importance à l'âge du malade. Il croit que c'est une maladie par auto-intoxication gravidique favorisée par des lésions rénales et hépatiques.

Askanazy (1896) suppose, à propos du rôle du botriocéphale dans l'anémie pernicieuse, que la durée du parasitisme influence car, dit-il, l'intoxication, pour atteindre un certain degré, doit être prolongée pendant un temps assez long.

Schaumann et Talquist (1898), disent que même les vers sains contiennent des substances toxiques.

Hayem (1898), dans son livre *Du sang et de ses altérations*, dit que l'anémie pernicieuse peut survenir chez des femmes mal nourries vivant dans des conditions misérables à la suite de grossesses répétées. Les autres causes sont pour lui insuffisantes. « *Il est remarquable que cette maladie soit plus fréquente à l'étranger.* Cela se rapporte-t-il à une race ou à un climat ? C'est peu probable. Ce qui importe, c'est la manière de vivre. Les pays misé-reux sont plus atteints. »

Grawitz écrit en 1898 un article assez intéressant sur l'anémie pernicieuse, dont l'étiologie pour lui est

variable et peut être groupée sous plusieurs chefs : troubles digestifs, grossesse, hémorragies chroniques, intoxications chroniques, botriocéphale, ankylostome, défaut d'hygiène, syphilis, il y aurait même une prédisposition familiale. Il croit que le traitement doit être plutôt symptomatique.

Merletti publie une dizaine d'observations d'anémie pernicieuse gravidique. Il croit que l'arrêt de la *grossesse influence favorablement la marche de maladie*.

Hayem en 1900 publie dans ses *Leçons cliniques* son opinion sur la maladie en question, fruit de longues années d'expérience. Pour lui l'anémie pernicieuse est un syndrome qui peut être produit par différentes causes. Elle est tantôt symptomatique, tantôt protopatique.

La déglobulisation, l'anizocytose, la poïkilocytose, les érytroblastes les globules géants, la valeur globulaire augmentée, la leucopénie, sont autant de symptômes importants de l'anémie pernicieuse. Mais celui qui, pour l'auteur, est pathognomonique, c'est la diminution des hématoblastes et l'absence de rétraction du caillot.

Il croit que l'anémie pernicieuse est une maladie par *anhématopoïèse*, par lésion des hématoblastes, qui sont pour l'auteur les cellules formatrices des globules rouges. « La persistance de la rétractilité du caillot avec une proportion élevée des hématoblastes est un caractère distinctif de l'anémie symptomatique même extrême. »

En 1900 paraît *l'Anémie* de Ehrlich et Lazarus, excellente mise au point de la question. En ce qui concerne le diagnostic, Ehrlich croit que l'anémie pernicieuse est une anémie avec transformation embryonnaire de la moelle osseuse, anémie à mégaloblastes ; que son évolution est toujours mortelle et au point de vue qui nous intéresse dans le livre *Anémie, au point de vue clinique*, Lazarus dit que c'est une entité morbide et qu'il ne *connaît pas de cas authentique où la maladie aurait été provoquée par la grossesse*.

En 1901, Ceivio fait l'étude de l'anémie pernicieuse puerpérale. Il attribue à la grossesse un rôle principal dans la production de l'anémie pernicieuse. Il a obtenu quelques résultats en provoquant l'accouchement prématuré.

En 1900-1903 apparaît l'article de Schaumann. Il se base pour affirmer la maladie sur l'examen du sang. Il croit que l'ankylostomiase doit être exclue des causes amenant l'anémie pernicieuse, que les autres parasites, *que les grossesses*, les hémorragies, les infections, les intoxications peuvent la produire ou *peut-être que toutes ces causes ne jouent qu'un rôle secondaire*. Il croit comme Quinke que les mycrocytes sont des débris globulaires, que les macrocytes sont des cellules jeunes, qu'une formation active des globules rouges peut avoir lieu sans que les normoblastes apparaissent dans le sang, que l'apparition par crises des globules nucléés n'a pas de valeur pronostique favorable qu'on veut lui attribuer, que l'apparition des mégaloblastes n'a pas de valeur pour

affirmer un pronostic mauvais. L'étude des globules blancs ne lui semble pas présenter un intérêt particulier.

En 1904, *Étude expérimentale de Syllabba* bien exposée dans la thèse de Tcherniac. Il fait des injections des substances toxiques aux chiens et obtient la jaunisse, modification des urines, bilirubinurie, hémoglobinurie, sidérose de la rate et du foie. Il obtient en outre tantôt une anémie tantôt une augmentation des globules rouges, fait déjà observé par d'autres auteurs (Vast entre autres). Il croit que l'arsenic agit par destruction des globules rouges, ce qui incite la moelle à réagir. Donc pas d'action d'arsenic si la moelle est incapable de réagir.

En 1904, thèse très personnelle d'Aubertin, riche en faits cliniques et hématologiques où il expose son opinion sur la valeur pronostique que peut avoir tel ou tel tableau sanguin, et où il divise les anémies en : anémies plastiques et aplastiques suivant qu'on trouve ou non dans le sang des traces de réaction médullaire.

En 1905-1906, la thèse très intéressante de M. Agasse-Lafont où l'auteur fait une mise au point excellente de la question.

En 1907, apparaît l'article très documenté de Bertino, qui étudie attentivement, au point de vue clinique, les nombreux cas *des femmes enceintes ayant l'anémie pernicieuse*. Il attire l'attention sur la distribution géographique de la maladie. Il est pour l'*interruption de la grossesse*.

A noter la même année l'article de Hirschfeld sur la thérapeutique dans l'anémie pernicieuse.

En 1908, Morawitz et Pratt notent la présence des substances réductrices dans le sang des malades d'anémie pernicieuse. Ils supposent que ce sont des substances non complètement oxydées, vu le manque d'O de l organisme.

Le même auteur de 1910, avec Itami, trouvent que ces phénomènes sont dus à ce que l'O du sang est absorbé pour le travail de régénération des globules rouges et ils considèrent que ces phénomènes de réduction sont d'autant plus intenses que les phénomènes de *régénération le sont aussi.* D'où *la valeur pronostique de ce fait.*

Magnes, dans sa récente thèse choisit, pour pouvoir affirmer que la grossesse est en cause, des observations où après l'accouchement une amélioration est survenue ; il n'arrive pourtant pas à trouver beaucoup d'observations.

Enfin, à noter les rapports lus à la Société d'hématologie de Berlin et publiés *in extenso* dans *Folia hematologica*, 1911, les rapports faits par Grawitz, Popenheim, Plehh et d'autres.

En résumant cette étude historique, voyons quelles sont les théories qui ont été émises sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse et quelles sont celles qui doivent être conservées.

Nous croyons que la théorie infectieuse, telle qu'elle a été comprise par Frankenhauser et Petrone (théorie d'une maladie infectieuse spécifique) doit

être rejetée, car les examens directs (cultures, inoculations, etc.) sont restés négatifs, et cette théorie est en désaccord avec de nombreux faits que nous étudierons bientôt.

L'abaissement considérable du nombre des globules rouges ne peut s'expliquer que par défaut de formation ou destruction exagérée. La première (anémie par anhématopoïèse) doit être abandonnée, car elle n'explique pas non plus certains faits presque constants de la maladie (sidérose, urobilinurie, ictère).

C'est la théorie de l'hémolyse qui est acceptée comme la plus exacte par la majorité des auteurs.

Quels sont les faits cliniques ou anatomiques qui confirment que l'abaissement du nombre des globules rouges se fait par hémolyse ?

1° Augmentation de la sécrétion biliaire, qui se traduit cliniquement par l'urobilinurie, la bilirubinurie, la coloration foncée des fèces et quelquefois par un léger ictère et par l'augmentation du fer urinaire.

2° On trouve rarement l'hémoglobinhémie, par contre la bilirubinhémie a été constatée plusieurs fois par Syllaba. Les travaux récents sur l'hémolyse (Widal, Chauffard) nous permettent de dire que la bilirubinhémie est certainement d'origine hémolytique.

3° *Sidérose des organes.* — Les dosages montrent une augmentation notable de fer (Quincke, Hunter). Au microscope on voit des granulations colorables par les réactifs du fer.

Les recherches expérimentales montrent qu'on peut, par des substances toxiques hémolysantes, provoquer un tableau très analogue à celui de l'anémie pernicieuse.

C'est Stadelmann (1881) qui, le premier, s'occupe de la question. Mais ses expériences sont de courte durée. Il obtient bien quelques résultats (les chiens sont abattus, maigrissent, présentent de l'ictère) mais il les interprète (fait qu'il reconnaît ultérieurement) d'une façon inexacte. Il croit que l'ictère est dû à l'irritation des voies biliaires, que la toluène diamine n'a pas d'action sur ce sang.

Affanassiew (1883) reprend les expériences sur l'intoxication par la toluène diamine. Il voit la dégénérescence graisseuse des organes, des modifications du sang, des lésions rénales, l'ictère, qu'il attribue, lui, à l'action des substances toxiques hémolysantes sur le sang. Ces expériences sont encore de trop courte durée.

Silbermann, en 1886, fait des études très intéressantes sur la question. Il injecte aux animaux de la glycérine, du pyrogallol, du sang laqué et étudie les résultats de l'hémolyse. Le mérite de Silbermann c'est d'avoir fait des expériences de longue durée (cinq et sept semaines), d'avoir étudié *l'intoxication chronique*.

Le tableau clinique qu'il obtient est frappant : l'animal présente, dès la troisième semaine, de la somnolence, il ne se tient pas debout à cause de la faiblesse, des secousses musculaires fréquentes, du

nystagmus. Les muqueuses sont pâles, les conjonctives sont subictériques, mais il n'existe pas d'ictère généralisé. Le pouls est tantôt accéléré, tantôt ralenti; la pointe du cœur bat très faiblement. On trouve des souffles anémiques au cœur.

La température est variable ; normale ou subnormale, ou 38-40 degrés ; les fèces sont colorées, diarrhéiques, quelquefois sanguinolentes. Souvent on trouve de l'albuminurie non durable, des pigments biliaires dans l'urine. Le poids est souvent stationnaire. Quelques vomissements chez les chiens.

Après trois ou quatre semaines le sang est pâle, la coagulation est retardée, pas de piles de monnaie.

Poïkilocytose, micro et macrocytose les leucocytes semblent être en nombre normal (non comptés). A l'examen anatomique on trouve : dans la moelle osseuse, comme Affanassiew, des globules rouges nuclées, des érytrocytes normaux et leucocytes.

Une dégénérescence graisseuse du cœur et des tuniques internes des artères. Poumons souvent anémiques, quelquefois de petites hémorragies, muqueuse du tractus digestif très pâle, des petites hémorragies par place. Beaucoup de bile. Dans le foie des particules brunâtres, produits de destruction sanguine ou des particules biliaires (?) cellules hépatiques très pâles avec dégénérescence graisseuse, Reins pâles avec dégénérescence graisseuse. Rate non augmentée de volume. Légères hémorragies de la

dure-mère et de l'axe cérébro-spinale qui est très pâle. Hémorragies rétiniennes. Des épanchements séreux de la plèvre et du péritoine.

Pendant les *deux premières semaines on ne trouve presque pas de modifications du sang ;* comme la dissolution globulaire marchait lentement il n'y avait pas d'ictère. Il explique la dégénérescence graisseuse du cœur par une diminution de l'oxygénation. La fièvre est due à la destruction sanguine. Il n'a pas vu des globules rouges géants. Les conclusions sont les suivantes : l'anémie pernicieuse est due à la destruction des globules rouges et défaut de régénération ; c'est une hémoglobinhémie ; les hémorragies sont dues à la stage sanguine ou à des embolies capillaires. La fièvre est d'origine humorale ; la dégénérescence graisseuse est due au manque d'oxygène et à la dilution sanguine : on peut provoquer par des substances toxiques le tableau de l'anémie pernicieuse.

Il me semble que si on voulait décrire une anémie pernicieuse il n'y aurait qu'à copier ce tableau d'anémie expérimentale, la ressemblance est frappante, jusque dans ses détails.

Hunter étudie aussi l'intoxication par le toluène diamine. Pour cet auteur, l'action du toxique est indirecte. Il diminue la résistance des globules rouges dont l'hémolyse se fait dans la rate. Quand il enlève la rate, l'action du toxique est beaucoup moins nette.

Vast obtient des résultats analogues. Il attire

l'attention sur l'accoutumance du poison, sur l'évolution favorable quand on arrête les injections.

Syllaba (d'après Tcherniac), dans ses recherches expérimentales obtient aussi un tableau clinique analogue à celui des autres expérimentateurs. Il croit que l'activité médullaire est stimulée par l'hémolyse (même produit par l'eau distillée).

Buttling, par injection intra-veineuse des substances toxiques obtient une anémie grave à mégaloblastes.

Isaac et Meckel obtiennent par la saponine et Schitelhelm (cité par Bugsch dans son rapport à la Société hématologique) par des toxines microbiennes ce tableau typique d'anémie grave. Tous ces faits nous montrent qu'il faut comprendre l'anémie grave comme le résultat de l'hémolyse.

Mais dire qu'il y a hémolyse ne nous explique pas tout. D'où viennent ces substances hémolysantes dans l'anémie pernicieuse de l'homme ?

L'anémie pernicieuse produite par le botriocephalus latus s'explique par les substances toxiques produites par le ver. Il ne suffit pourtant pas d'avoir un botriocéphale dans son tube digestif pour avoir une anémie pernicieuse, car en Finlande 20 o/o de la population héberge l'helminthe et 1 o/o seulement présente l'anémie grave. Le ver doit-il être malade comme on l'a cru un moment ; mais Schaumann et Talquist ont montré que les vers normaux contiennent des substances toxiques. La durée du parasitisme influe-t-elle comme le veut Askanazy ? Y a-t-il une

prédisposition individuelle comme le veut Schaumann. Nous nous rallions à cette dernière hypothèse. Les anémies par intoxication saturnine, oxyde de carbone, les infections chroniques et même aiguës se conçoivent sans grande difficulté.

L'anémie pernicieuse qui survient sans aucune cause apparente est interprétée par Hunter comme une maladie due à l'hémolyse par des substances toxiques venant du tractus digestif lésé par une infection. Mais nous verrons que les lésions du tractus digestif ne sont pas constantes. Cependant Berger et Tsuchia ont trouvé des substances hémolysantes dans le tractus digestif des malades atteints d'anémie pernicieuse ou des troubles gastro-intestinaux chroniques.

Enfin, l'anémie pernicieuse des femmes enceintes a été expliquée comme une auto-intoxication gravidique (Pinard, Hirschfeld, Clivion). C'est à l'étude de cette variété d'anémie grave que nous consacrons notre thèse.

ÉTUDE CLINIQUE

Déjà les premiers observateurs ont été frappés de la constance de l'aspect clinique de la maladie, ainsi que des résultats de l'examen anatomique.

Début dans la grossesse. — Le début de la maladie est très insidieux, et nous considérons ce fait comme très important. Nous y reviendrons dans l'étude de l'étiologie de l'anémie pernicieuse. Nous croyons que ce début est insidieux pour les raisons suivantes :

Déjà Hayem avait remarqué que la malade peut présenter un état général assez bon, vaquer à ses occupations, et pourtant l'examen du sang dénote déjà une anémie assez prononcée. L'étude expérimentale a montré que les animaux s'accoutument rapidement à des substances toxiques et que leur action doit être assez prolongée, et les doses doivent aller en augmentant pour produire une anémie pernicieuse.

L'anémie pernicieuse débute ordinairement par une pâleur, une sensation de faiblesse, par un essoufflement au moindre effort qui augmente progressivement, par des bourdonnements d'oreilles, par des vertiges, quelquefois par des troubles digestifs : anorexie, vomissements.

Ces troubles augmentent progressivement, d'autres s'y ajoutent et l'aspect clinique de la maladie devient caractéristique.

Ce qui frappe dès qu'on s'approche du lit de la malade, c'est la pâleur particulière, cireuse « pâleur de la mort » (Hayem), bien différente de l'aspect jaunâtre des cancéreux, et de l'aspect pâle, grisâtre d'un brightique.

Les muqueuses sont complètement décolorées, quelquefois on note une pigmentation de la peau.

L'embonpoint est généralement conservé. Des œdèmes ordinairement débutant au niveau des malléoles et du dos du pied, occupent les membres inférieurs remontent aux organes génitaux externes, quelquefois aux membres supérieurs et même à la face (paupières).

Chez nos 2 malades l'œdème n'était pas aussi étendu. Il n'en existait qu'au dos des pieds et aux jambes.

La femme répond aux questions qu'on lui pose avec une certaine lenteur ; quelquefois, par contre, avec une certaine vivacité à laquelle fait suite une fatigue intellectuelle rapide dénotant une anémie cérébrale. Elle se plaint d'éprouver des céphalées, des vertiges, des bourdonnements d'oreilles, d'essoufflements rapides au moindre effort. Quelquefois il y a des troubles visuels qui dénotent les hémorragies rétiniennes si fréquentes. L'anorexie, aidée des vomissements alimentaires, fait que la malade éprouve souvent un dégoût insurmontable des aliments.

La diarrhée fréquente, rebelle, est presque constante, surtout dans les cas graves. L'examen du suc gastrique montre le plus souvent une hypochlorhydrie et même une anachlorhydrie (Cahn et Mehring, Hayem).

La soif est rarement très vive. La langue est chargée, il y a une odeur forte de l'haleine, dénotant les troubles de l'appareil digestif. Quelquefois on trouve un peu de stomatite ou de gingivite. Le cœur non modifié ni dans son volume, ni dans sa situation, présente souvent des souffles anémiques d'intensité et de timbre variables à des différents foyers, quelquefois simultanément à plusieurs orifices. Un bruit de ronron, de rouet peut être constaté dans les veines superficielles du cou. Notre premier malade en a présenté un très accentué. Le pouls est plus ou moins accéléré. La tension artérielle est ordinairement normale. On observe presque toujours de légères hémorragies, parmi lesquelles les hémorragies rétiniennes sont les plus fréquentes. On peut voir aussi des épistaxis, des gingivorragies, des taches purpuriques comme chez notre première malade. Dans certains cas, des hémorragies plus importantes, des hématémèses, du mœlena. Du côté de l'appareil pulmonaire on ne note rien de particulier.

La rate tantôt normale, tantôt augmentée de volume, parfois même volumineuse et dure surtout, semble-t il en rapport avec une destruction globulaire intense. Nos deux malades ont eu une rate grosse et dure facilement palpable.

Le foie le plus souvent normal déborde quelquefois les fausses côtes, comme chez nos deux malades où le foie débordait de deux, trois travers de doigts. On note souvent un léger ictère en rapport avec hémolyse intense des globules rouges. M. Chauffard et Lœderich ont décrit un ictère hémolytique évoluant comme une anémie pernicieuse. Les ganglions lymphatiques ne sont jamais hypertrophiés. Les urines contiennent fréquemment un peu d'albumine. Une quantité notable d'albumine dénote naturellement une lésion rénale concomitante. Elle ne contient presque jamais de sucre. Par contre l'urobiline est souvent abondante en rapport avec l'hémolyse intense. L'indican est aussi fréquent. Le fer urinaire a été augmenté nettement dans quelques cas où on l'a dosé, l'urée et les chlorures sont en quantité moindre que la normale mais en rapport avec la quantité d'aliments absorbés. Les fèces, ordinairement jaunâtres liquides, ne contiennent le plus souvent aucun œuf des parasites intestinaux. La stercobiline est en quantité notable.

Du côté du système nerveux on a noté plusieurs fois des hémiplégies en des parésies passagères, peut-être en rapport avec les légers ecchymoses de la pie-mère et du cerveau, qu'on trouve à l'examen anatomique quelquefois de l'amaurose aussi passagère.

On trouve aussi (Lichtheim et d'autres depuis) une diminution des réflexes avec ataxie des jambes et douleurs fulgurantes rappelant le tabes. Tous ces phénomènes étant la traduction clinique des hémor-

ragies ponctiformes de la moelle. Dans la période ultime de la maladie on observe du subdelirium et enfin le coma précédant de peu l'issu fatal. La température est ordinairement normale ou subfébrile oscillant au voisinage de 38 degrés. C'est dans la période ultime qu'on trouve l'hypothermie, jusqu'à 34·2 dans un cas.

Dans notre deuxième cas, la température était presque tout le temps au voisinage de 38 degrés.

ÉTUDE DU SANG

On retrouve dans les anémies graves de la grossesse les mêmes formes hématologiques qui ont été décrites dans les autres variétés étiologiques d'anémie pernicieuse.

On divise ordinairement avec Vaquez et Aubertin les anémies pernicieuses en plastiques et aplastiques, suivant qu'on trouve dans le sang ou non les signes de la réaction de la moelle osseuse.

Anémie plastique. — La presque totalité du cas d'anémie grave de la grossesse rentre dans la classe des anémies plastiques. Les deux observations personnelles que nous rapportons appartiennent à cette catégorie. Dans l'anémie plastique, le sang est plus ou moins pâle, rosé, fluide ; une goutte déposée sur un morceau de papier filtré s'entoure d'un liseré clair (signes de Talquist, Labrazes). A l'examen microscopique du sang, le premier phénomène qui frappe est l'anizocytose ; à coté des tout petits globules ou peut-être des débris des globules, qu'on appelle microcytes, on trouve des globules de taille supérieure à la normale (macrocytes) ; c'est ainsi que nous présentons ici les chiffres pris dans une observation d'Aubertin : pour 100 éléments pris au hasard,

1 globule de 6,7, 2 de 7,4 de 7,2, 6 de 7,5, les autres au-dessus de 7,5, les plus fréquents sont ceux de 9 μ, il y en a de 13 μ. Naturellement ces chiffres n'appartiennent qu'à un cas particulier. La proportion des macrocytes est variable suivant les cas.

Nous verrons dans la suite si ce rapport peut servir comme le veut par exemple Lazarus pour le pronostic. Cette anizocytose coïncide toujours avec la poïkilocytose (Quincke). La forme des globules rouges, au lieu d'être régulière, présente des prolongements des saillies qui font que le globule rouge ressemble à une poire, à une massue, à une raquette. Il faut dire que ces petits globules déformés peuvent être et sont fréquemment mobiles ce qui les fait prendre pour des parasites. Hayem a montré que ce ne sont que des pseudo-parasites. On admet généralement aujourd'hui que la poïkilocytose est un phénomène de régénération faisant défaut dans les anémies aplastiques (Aubertin) et non pas le résultat d'une altération directe des globules rouges par les substances toxiques, comme le veut Schaumann. Il faut aussi savoir qu'en chauffant légèrement le sang normal on peut provoquer la formation des poïkilocytes.

Le nombre des globules rouges subit une diminution importante. Les chiffres sont très variables suivant les cas, et l'abaissement du nombre des globules rouges au-dessous de 1 million est très fréquent.

On cite partout le cas du malade de Quincke qui guérit avec un nombre de globules rouges atteignant

à un moment 142.000. La quantité d'hémoglobine diminue aussi. Elle peut descendre à 20 o/o sans que l'issue sort nécessairement fatale. Mais la diminution n'est pas ordinairement aussi forte que celle du nombre des globules rouges, de sorte que la valeur globulaire est ordinairement supérieure à l'unité. Ce fait signalé par Hayem en 1876 a été attentivement étudié par Laache de Christiania qui lui a attribué une valeur considérable comme signe d'anémie pernicieuse, et le considère comme un signe important pour le pronostic. Elle oscille vers 1,2 à 1,6. Mais dans plusieurs observations que nous avons dépouillées, elle était inférieure à l'unité, variant autour de 0,7, sans que pour cela le diagnostic d'anémie pernicieuse soit écarté. Dans nos 2 observations la valeur globulaire était supérieure à l'unité. Dans le premier cas, l'amélioration de l'état du sang a coïncidé avec un abaissement de la valeur globulaire.

Quoique Papenheim croit que ce phénomène est dû à la modification de l'hémoglobine par les substances toxiques, la majorité des auteurs rapporte l'augmentation de la valeur globulaire à l'apparition dans le sang des macrocytes.

Le sérum ne contient pas d'hémoglobine et n'exerce pas d'action dissolvante sur les globules rouges. La composition est modifiée. La quantité des substances solides diminue, ce qui serait pour Quinquand un signe de pronostic et de diagnostic. Jaks et Grawitz trouvent aussi une diminution des substances solides du sérum.

La densité du sang paraît diminuée (Jones, Quincke). Son pouvoir oxydant est notablement diminué. Les chiffres donnés par Quinquand sont les suivants :

Quantité d'oxygène absorbée :

Dans la grossesse normale	270
Anémie simple	260
Anémie pernicieuse	115

Il se peut que ces différences soient dues simplement à la diminution de l'hémoglobine.

Dans la grossesse normale	123
Anémie simple	83
Anémie pernicieuse	60

Le caillot est souvent non rétractile, mais le fait n'est pas du tout constant. Dans nos 2 cas l'examen bactériologique et les cultures sont restés jusqu'ici négatives.

A l'examen du sang coloré on voit, outre l'anizocytose et la poïkilocytose, les globules rouges nucléés signalés pour la première fois par Neumann et Bizozerro. Ces globules rouges sont de deux variétés que Hayem, après Ehrlich, a distingué depuis 1883 en « globules rouges nucléés de taille moyenne et globules rouges géants », ce qui correspond à des normoblastes et mégaloblastes d'Ehrlich. Nous ne pouvons pas examiner ici la question de savoir si les mégaloblastes sont des cellules aussi différentes des nor-

moblastes, comme le veulent Ehrlich et ses élèves, mais il nous semble seulement que les raisons données par Ehrlich ne font pas ressortir avec évidence cette différence, comme l'indiquent Schaumann et Aubertin. La valeur pronostique est certainement moindre que celle que lui attribue Ehrlich (Schaumann, Aubertin, Bertino). On trouve aussi le phénomène décrit par Ehrlich et que Gabritchevsky a appelé *polychromatophilie*. C'est une modification de la coloration des globules rouges qui, au lieu de se colorer par l'éosine dans la double coloration hématoxyline-éosine en rouge, prennent des teintes variant du violet au bleu net. Ehrlich le considérait comme un phénomène de dégénérescence. Pour Gabritchevsky, Dominici, Askanazi et Noegeli, c'est un signe de régénération. Ce sont surtout les globules volumineux qui présentent ce phénomène. Quelquefois certains globules rouges contiennent de fines granulations, ce sont des « érytrocytes granulés » qu'on retrouve dans les autres maladies : carcinome, intoxication par le plomb où ils ont été vus pour la première fois par Borchard. Zabrazes (cité par Noegeli), a montré que les érytrocytes ponctués apparaissent dans le sang intoxiqué par le plomb quand la dose est faible : si la dose augmente ils disparaissent. C'est donc un phénomène de régénération. La résistance globulaire est tantôt normale, tantôt diminuée. Dans notre premier cas la résistance globulaire était normale.

Hayem a attribué une importance considérable à

la numération des hématoblastes dans l'anémie pernicieuse où, d'après lui, la quantité des hématoblastes est fortement abaissée. D'après les recherches modernes et notamment d'après Aubertin, cette diminution des hématoblastes est le fait d'anémie aplastique. Dans les anémies plastiques au contraire, le chiffre des hématoblastes reste normal ou peut même être augmenté.

Notons que dans nos 2 observations la rétractilité du caillot était extrêmement marquée, ce qui suppose au moins une conservation de la quantité normale des hématoblastes.

Il est classique de dire que dans l'anémie pernicieuse il y a leucopénie. Depuis quelques années on a vu que le nombre des globules blancs peut être normal ou même qu'il peut y avoir un léger degré de leucocytose. Dans les observations de l'anémie pernicieuse de la grossesse que j'ai dépouillées, on trouve à côté des cas avec leucopénie, des cas avec leucocytose tantôt modérée, tantôt même assez prononcée, de 12.0000 à 20.000.

Dans notre premier cas le nombre des leucocytes a varié de 6.000 à 8.000. Chez notre deuxième malade, ces deux premières numérations ont donné 16.000 à 10.000 globules blancs par millimètre cube, sans que l'examen clinique ait permis à ce moment de soupçonner une infection. Le jour de la mort la leucocytose a atteint 20.000, mais l'absence d'autopsie ne nous permet pas de dire s'il existait ou non une infection.

La formule leucocytaire présente des oscillations assez grandes suivant les cas. Dans un grand nombre d'observations nous avons relevé une diminution des polynucléaires neutrophiles.

La proportion de ces globules blancs peut descendre jusqu'au 30 o/o. Dans certains cas, et notre première observation en est un exemple, la proportion peut rester dans ces limites normales. Enfin, dans certains cas nous avons relevé une augmentation notable des polynucléaires neutrophiles, comme dans notre deuxième cas où le chiffre de ces éléments a varié entre 77 à 84 o/o. Notons qu'une semblable polynucléose doit faire penser à la possibilité d'une infection surajoutée.

Le chiffre des éosinophiles noté dans les différentes observations est très variable : tantôt diminué, tantôt augmenté, tantôt normal. Nous reviendrons, à propos du pronostic sur la signification d'éosinophiles. Le nombre des mononucléaires est fréquemment augmenté. A côté des éléments normaux de la série blanche, il peut exister au cours de l'anémie pernicieuse des éléments anormaux. Il peut apparaître dans le sang une faible proportion des myélocytes neutrophiles et basophiles.

Ce sont ces derniers qu'on désigne sous le nom de cellules de Turk. On voit également des grands mononucléaires qui ne seraient autre chose, d'après Aubertin, que des cellules non différenciées analogues au « lymphocyte initial » de Papenheim.

Anémie aplastique

Ici on ne trouve ni poïkilocytose, ni polychromatophilie ; les hématoblastes sont en petit nombre, le caillot n'est pas rétractile ; ni myélocytes ni globules rouges nucléés.

Enfin il y a des cas où la réaction est avortée, minime ; on trouve seulement les cellules de Turk et le grand lymphocyte. C'est ce que Vaquez et Aubertin désignent sous le nom d'anémie *métaplastique*.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Une de nos malades est morte, mais nous n'avons pas pu pratiquer l'autopsie. Nous sommes donc forcé de traiter le chapitre d'anatomie pathologique d'après les données de la littérature médicale.

Au point de vue anatomo-pathologique, il y a lieu de distinguer les lésions qui sont fréquentes de celles qui se trouvent peut-être par coïncidence.

La graisse est très souvent conservée. Des œdèmes infiltrent le tissu sous-cutané. Des épanchements d'un liquide citrin dans les séreuses, péritoine, plèvre péricarde sont très fréquents. Tous les organes sont très anémiés.

Parmi les lésions qu'on trouve presque constamment, la dégénérescence graisseuse du cœur occupe la première place. Le cœur est mou, flasque, pâle. On trouve par places des parties plus claires qui lui donnent l'aspect comme « tigré ». Ces taches claires sont des parties présentant la dégénérescence graisseuse. Elle est surtout fréquente au niveau des muscles papillaires. Cette lésion observée déjà par Biermer, Gusserow, Ponfick, Immermann est très fréquente, presque constante. Quelquefois pourtant on ne la trouve qu'à l'examen

microscopique et dans quelques cas on ne l'a pas trouvée du tout. Les autres muscles ne sont que très peu touchés. Les gros troncs artériels ne sont pas lésés, tandis que les capillaires présentent aussi souvent que le cœur des lésions de dégénérescence graisseuse. Pour certains auteurs (Neumann, Stokmann) ces lésions sont la cause des hémorragies si fréquentes pendant cette maladie, hémorragies qu'on a trop de tendance à considérer comme la cause et non comme la conséquence de la maladie. Parmi ces hémorragies, les plus fréquentes sont celles de la rétine, bien visibles à l'ophtalmoscope, puis les hémorragies cutanées : purpura, et enfin de légères hémorragies sur les séreuses péricardique et pleurale, aussi sur la pie-mère, et enfin des hémorragies plus ou moins notables de l'estomac et de l'intestin. On a noté d'une façon inconstante une diminution du calibre de l'aorte.

Les poumons présentent quelquefois des signes de congestion, mais ces lésions sont inconstantes.

Les reins sont pâles, présentent quelquefois des lésions de néphrite chronique sans que ces lésions soient très fréquentes. D'autres fois, macroscopiquement sains, ils présentent des lésions minimes ou même aucune lésion. Il est évident qu'une maladie des reins diminue la résistance de l'organisme et par cela elle peut influer sur la marche de la maladie. Mais ces lésions sont souvent si minimes qu'on ne peut même pas les considérer comme constituant un symptôme anatomo-pathologique de l'anémie pernicieuse.

Pour Plicot, ces lésions sont très importantes, puisqu'il considère qu'en diminuant l'élimination des substances toxiques de la grossesse elles peuvent produire l'anémie pernicieuse. Nous trouvons sur 24 observations des lésions rénales dans 11, cinq fois seulement la néphrite interstitielle, trois fois la dégénérescence graisseuse du rein, dans le reste, lésions minimes.

Du côté du tube digestif les lésions sont beaucoup plus fréquentes, sans être pour cela ni constantes ni surtout spécifiques, comme le veulent certains auteurs, et surtout Hunter Fenwick (1877) qui, le premier, décrivit *l'Atrophy of the Stomach* de l'anémie pernicieuse. Après lui d'autres auteurs ont noté ces lésions qui sont d'ailleurs variables.

On trouve quelquefois une atrophie considérable de la muqueuse gastrique qui est comme abrasée ; il ne reste que les culs-de-sac glandulaires. La muqueuse arrive à n'avoir que 1millimètre d'épaisseur. On trouve quelquefois une infiltration du tissu conjonctif.

Hunter considère les lésions du tractus digestif comme caractéristiques de la maladie.

Schaumann dit : « Jamais je n'ai vu une minceur pareille des parois du tube digestif. »

Dans d'autres cas on trouve des lésions de gastrite chronique atteignant surtout les glandes ou surtout le tissu conjonctif. Et puis (et certains auteurs sont très affirmatifs à ce sujet), quand on prend des pré-

cautions contre les altérations *post mortem*, on ne trouve pas du tout de lésions du tube digestif.

On trouve pendant la vie une diminution notable d'Hcl et quelquefois de l'anachlorhydrie (Hayem, Cahn, Mehring, Schaumann). Mais différents auteurs attirent l'attention sur ce fait qu'on peut avoir un suc gastrique normal, et pourtant on trouve des lésions à l'autopsie. Tout récemment Mlle Hertzberg a attiré l'attention sur ce point. Elle fait des injections *post mortem* de formol à 10 o/o dans l'estomac des malades mort d'anémie pernicieuse, et les examine après. Elle note l'absence de sclérose et une atrophie de la muqueuse gastrique avec infiltration cellulaire. Ces lésions sont d'autant plus nettes que la maladie a eu une évolution chronique.

Schoepfer, dans 2 cas d'anémie pernicieuse, n'a pas pu trouver d'amincissement des parois. Il trouva des lésions chroniques légères.

On a aussi noté des lésions du système nerveux, de l'estomac (Jurgensen cité *in* Lazarus), des lésions de la muqueuse buccale et gingivale.

Si pour certains auteurs (Fenwick, Hunter) la lésion du tractus digestif est la cause de la maladie, pour d'autres l'atrophie est le résultat de l'anémie (Eichorst, Müller); pour le troisième, enfin (Lazarus), c'est une lésion concomitante.

Le foie est souvent atteint dans l'anémie pernicieuse. Le plus souvent il n'est pas augmenté de volume. Au microscope on trouve fréquemment de la dégénérescence granulo-graisseuse et un dépôt de

pigment ferrique. Ce pigment qu'on décèle au moyen de sulfhydrate d'ammoniaque se trouve quelquefois en quantité considérable.

Les analyses de Hamel, Rosenstein et Hunter (citées par Hunter) donnent les chiffres suivants :

	Rate	Foie
	—	—
Homme normal.....	0,171	0,083
Anémie pernicieuse.....	0,091	0,614
—	0,217	0,518
—	0	0,310

Nous voyons que le foie est surtout riche en fer.

Stühlen, sur 100 grammes de substance, trouve dans 1 cas 1.000 milligrammes de fer au lieu de 81 milligrammes (Quincke) à l'état normal (cité par Lazarus).

Du côté de la rate on note aussi le volume variable de l'organe et une sidérose plus ou moins marquée, moins forte d'après Hunter que celle du foie. On ne trouve pas de réaction active des follicules, quelquefois une sclérose plus ou moins prononcée. Aubertin décrit les types suivant l'activité de la destruction globulaire de la rate.

Les ganglions lymphatiques ne sont pas touchés.

Du côté du *système nerveux* on note différentes lésions se traduisant pendant la vie par de la parésie, de l'hémiplégie ou de la paraplégie, ou par des troubles convulsifs, ou par de l'exagération des réflexes, et de la trépidation épileptoïde, etc.

C'est Lichthelm, 1877 (cité *in* Nonne) qui le premier, attira l'attention sur les lésions du système nerveux. Ce sont des foyers de dégénérescence irréguliers, sans traces de sclérose. Après Lichthelm toute une série d'observations est publiée (Noorden, Eisenlohr, Jürgens, Blaschko) confirmant le fait.

Nonne a montré que les lésions de dégénérescence avec légère sclérose se trouvent aussi bien dans les faisceaux postérieurs que latéraux. Il attire l'attention sur ce fait que quelquefois ces lésions précèdent l'apparition clinique de l'anémie pernicieuse, fait le diagnostic avec les lésions localisées de la moelle (tabes, paralysie générale) et il conclut que les lésions de la moelle doivent être en rapport avec l'atteinte des parois vasculaires.

Dans l'observation de Lenoble on trouve la démonstration assez nette que la sclérose qu'on observe dans les autres observations est bien due à des foyers hémorragiques minimes de la moelle épinière. Pour Lenoble, ces altérations sont d'ordre mécanique: il se produit un thrombus dans les capillaires et une rupture consécutive par altération de ses parois et augmentation de la pression sanguine.

Du côté du cerveau on note fréquemment de l'anémie, de l'œdème, et aussi de petites hémorragies de la pie-mère et de la substance cérébrale dans les autres parties de l'axe nerveux. On note aussi des petits foyers hémorragiques analogues à ceux de la moelle et du cerveau.

On n'a pas trouvé de lésions nettes des nerfs

périphériques. Mais ce sont les modifications de la moelle osseuse qui, depuis Cohnheim, ont attiré plus particulièrement l'attention des observateurs : elles constituent en effet la partie la plus intéressante de l'anatomie pathologique de l'anémie pernicieuse.

La moelle osseuse de l'adulte est une moelle jaune, inactive. En certains points seulement (os du crâne, vertèbres, côtes, sternum) elle est rouge, c'est pour cela qu'il faut examiner dans l'anémie pernicieuse la moelle osseuse des os longs et particulièrement le fémur. Celle-là, à l'état normal, est macroscopiquement jaune ; au microscope elle se présente comme une série de vésicules graisseuses avec quelques vaisseaux et des cellules en petit nombre.

Aux types de formule hématologique décrits par Vaquez et Aubertin dans l'anémie pernicieuse, correspondent deux aspects différents de la moelle osseuse.

Dans l'anémie plastique, ce qui correspond à la grande majorité des cas d'anémies graves de la grossesse, la moelle osseuse est rouge. A l'examen de cette moelle rouge d'anémie pernicieuse, dit Aubertin, on constate un grand nombre d'éléments jeunes du tissu hématopoïétique. Le nombre des globules rouges baisse considérablement et réellement (et non proportionnellement comme on l'observe dans les maladies à réaction leucocytaire). Les vésicules graisseuses ont complètement disparu. On ne trouve pas trace de sclérose. Les éléments sont souvent répartis par groupes. Il y a un certain nombre de cellules hémo-

globinifères. Parmi ces globules nucléés, les normoblastes sont plus abondants, les mégaloblastes constituent de 12 à 20 o/o des globules rouges nucléés.

Les myélocytes granuleux sont augmentés de nombre, surtout les neutrophiles. Il y a, semble-t-il, une augmentation des éléments non granuleux, des grands lymphocytes, des petits myélocytes basophiles et des cellules de Truk (25 à 30 o/o). Les polynucléaires granuleux sont plus nombreux qu'à l'état normal.

Dans les cas d'anémie aplastique, ce sont d'énormes vésicules adipeuses aux points nodaux desquels on trouve quelques rares cellules. La majorité des cellules est constituée par des globules non nucléés ; on constate l'absence des myélocytes granuleux et des polynucléaires. On trouve surtout des lymphocytes. Mais il faut aussi dire que ces divisions sont loin d'avoir une signification absolue, car on trouve des états qu'on ne saurait pas classer dans ces groupes et qui constituent des termes de passage. Nous n'en avons pas relevé dans les observations dépouillées d'anémie pernicieuse de la grossesse, mais ce fait existe dans les anémies pernicieuses de causes étiologiques différentes. Ainsi ce cas de Labbé et Lortat, où le sang présentait le tableau d'une anémie aplastique, tandis que la moelle osseuse était en prolifération, ou le cas de Widal, Abrami et Brulé.

ÉVOLUTION

L'anémie pernicieuse de la grossesse ne diffère pas sensiblement au point de vue de l'évolution des autres anémies pernicieuses . On sait que l'anémie pernicieuse n'est pas fatalement mortelle, qu'il existe dans certains cas des rémissions de très longue durée et peut-être même des guérisons définitives. (Trois ans cas de Strumpell. Six ans cas de Poechtner; dix ans cas de Zandberg; huit ans cas de Syllaba). C'est pourquoi nous croyons que ce terme d'anémie pernicieuse progressive n'est pas justifié et nous préférons employer celui d'anémie grave.

Dans certains cas l'anémie grave de la grossesse évolue comme une anémie progressive, entraînant la mort de la femme avant l'expulsion du fœtus. (Bertino, Massary et Weil).

La maladie peut dans ces cas évoluer avec une rapidité étonnante (en deux semaines dans le cas de Bar cité par Tixier),en quelques mois le plus souvent. Quand l'issue fatale doit arriver, les symptômes de la maladie s'accentuent sans grandes modifications. La pâleur, la lassitude, la faiblesse, la dyspnée et les œdèmes augmentent progressivement, la diarrhée devient incoercible (je l'ai notée dans la majorité

des observations dépouillées), le pouls s'accélère et finalement le sub delirium est remplacé bientôt par le coma ; quelquefois des convulsions amènent l'issue fatale. On observe dans les derniers moments une hypothermie notable (34,2 dans le cas de Quincke, 34,8 dans le cas de Lépine, 35 cas de Paget).

Dans d'autres cas, par contre, la maladie évolue vers la guérison, comme dans notre premier cas, souvent après des alternatives d'amélioration et d'aggravation. Nous notons en effet sur près de 90 cas dépouillés une amélioration telle, que les malades ont pu être considérées cliniquement comme rétablies dans 30 o/o des cas. Il faut dire cependant que la majorité de ces malades n'a pas été suivie pendant un temps assez long pour pouvoir affirmer une amélioration durable. Cependant il existe un cas de Hayem où la guérison a pu être considérée comme définitive.

La grossesse ne présente rien de particulier en dehors des symptômes de l'anémie pernicieuse. L'accouchement est ordinairement facile, vu qu'il survient dans la majorité des cas avant terme, sans aucune complication. Je note en effet seulement dans 2 cas des hémorragies abondantes, dans tous les autres cas les femmes n'ont pas perdu une goutte de sang, fait qui a attiré l'attention de tous les observateurs. On a pratiqué dans 2 cas la basiotripsie pour épargner toute fatigue à la femme, et Merletti a pratiqué des manœuvres dont le but m'échappe : telle que injection de morphine dans l'utérus, à

travers la paroi abdominale, ou le pincement de l'artère utérine en passant par le cul-de-sac vaginal.

L'influence de l'anémie pernicieuse sur l'enfant est très défavorable, car sur 63 observations où les renseignements sur l'enfant sont donnés, je trouve 34 enfants mort-nés ou qui meurent dans les deux jours ayant suivi l'accouchement, dont 7 morts et macérés. Sur ces 27 enfants nés vivants, quelques-uns seulement arrivent à dépasser le poids de 3000 grammes, la moyenne oscille autour de 2.800, plutôt au-dessous qu'au-dessus. Le pronostic pour l'enfant, quoique grave, n'est cependant pas fatal. Dans notre premier cas l'enfant était vivant et bien portant quelques mois après l'accouchement.

L'influence de l'anémie pernicieuse sur la grossesse est aussi néfaste, puisque cinquante-trois fois sur quatre-vingt-trois j'ai noté 1 accouchement prématuré, dont 20 accouchements vers le neuvième mois et 33 accouchements longtemps avant le neuvième mois. Notre deuxième malade a eu 1 avortement de cinq mois.

L'influence de l'accouchement sur l'évolution de l'anémie pernicieuse intéressante à étudier à plusieurs points de vue est variable suivant les cas.

Dans certains cas il exige de la femme une dépense d'énergie que son organisme épuisé ne peut pas fournir, et la malade succombe en proie à une dyspnée extrême quelques heures après l'accouchement. C'est ainsi que parmi nos observations nous

notons 3 femmes mortes deux heures après l'accouchement ; 2 femmes trois heures après ; 1 femme quatre heures après ; 2 femmes six heures après. En tout 8 femmes mortes quelques heures seulement après l'accouchement. Dans d'autres cas la femme résiste sur le moment, mais l'accouchement donne un coup de fouet à la malade et la mort survient quelques jours après l'accouchement.

Enfin, et c'est un point sur lequel nous nous réservons de revenir plus longuement, quelquefois l'accouchement semble ne pas influencer la marche de la maladie qui suit son cours et aboutit tantôt à l'amélioration, le plus souvent à la mort.

Dans un petit nombre de cas l'accouchement paraît avoir une influence heureuse sur la marche de la maladie et la malade guérit rapidement. C'est à l'étude de ces cas heureux qu'est particulièrement consacrée la thèse de Magnes.

DIAGNOSTIC

Il peut exister au cours de la grossesse des états anémiques plus ou moins graves de causes diverses.

Il importe de distinguer ces états symptomatiques des anémies graves survenant sans causes apparentes chez les femmes enceintes dont nous nous occupons particulièrement dans ce travail.

L'examen clinique nous révélant la pâleur cireuse des œdèmes, les troubles digestifs accusés, la faiblesse, les hémorragies, surtout celles de la rétine, les souffles cardio-vasculaires, les troubles nerveux, la conservation de l'embonpoint, rend vraisemblable le diagnostic d'anémie protopathique grave. L'examen hématologique doit nécessairement compléter le diagnostic clinique. Il nous montrera la diminution considérable du nombre des globules rouges, l'apparition des normoblastes et mégaloblastes, l'augmentation de la valeur globulaire, la leucopénie, la diminution des polynucléaires, la réaction myéloïde légère, ensemble symptomatique qui confirmera le diagnostic posé.

Mais l'examen hématologique est-t-il capable de trancher d'une façon absolue le diagnostic de l'anémie symptomatique et de l'anémie protopathique ?

A mesure que l'étude hématologique de la maladie

progresse, on donne successivement toutes sortes de signes certains pour faire ce diagnostic. Parmi ceux-ci ni la poïkilocytose, ni l'anizocytose, ni la microcytose n'ont pas pu résister aux premières observations d'anémie grave quelconque. Les mégaloblastes d'Ehrlich et la valeur globulaire augmentée signalés par Hayem et Laache sont considérés, encore maintenant, par de nombreux auteurs, comme des signes certains d'anémie pernicieuse idiopathique. Pourtant la valeur globulaire n'est pas toujours élevée, même dans les cas certains d'anémie pernicieuse. De même ces mégaloblastes peuvent manquer dans certains cas. D'autre part, Grawitz affirme qu'on peut voir des mégaloblastes dans les anémies secondaires. Donc, ce n'est pas non plus des signes certains. Les normoblastes sont fréquentes dans toutes les anémies avec un nombre de globules rouges au-dessous de 1.500.000 comme l'indique Aubertin, et ni la leucopénie, ni la diminution des hématoblastes et la rétractilité du caillot ne sont pas des signes constants.

Noegeli et Hirschfeld ont affirmé plus tard que le signe certain d'anémie idiopathique est la mégalocytose avec hyperchromie. Il faut dire pourtant que même dans la moelle normale on peut trouver des mégaloblastes (Neumann, Grawitz). Et, d'autre part on trouve dans les anémies pernicieuses aussi bien le microcytose que la macrocytose, comme l'a montré Schaumann. Grawitz a vérifié le fait. (Rapport à la Société hématologique de Berlin.)

On ne trouve pas non plus dans l'examen de la

moelle de signes distinctifs d'anémie pernicieuse idiopatique (Grawitz).

Nous pouvons donc dire avec Aubertin, Grawitz et d'autres, qu'il n'existe pas de signe caractéristique d'anémie pernicieuse protopathique.

Le diagnostic différentiel doit se faire avec l'anémie grave post-hémorragique. C'est l'interrogatoire de la malade qui permettra d'écarter ce diagnostic.

L'anémie saturnine, qui peut quelquefois être très intense mais rarement inquiétante, sera diagnostiquée grâce à la coexistence d'autres symptômes d'intoxication saturnine, parmi lesquels : le liséré de Burton, la notion de la profession de la malade.

Le cancer de l'estomac peut réaliser, au cours de la grossesse, un ensemble symptomatique se rapprochant le plus de l'anémie grave idiopathique. Mais cette affection est rare à l'âge de maternité. On pensera néanmoins à la possibilité d'un néoplasme gastrique en face d'un amaigrissement considérable s'accompagnant de troubles dyspeptiques, de vomissements répétés, d'une inappétence particulièrement marquée. On explorera avec soin l'estomac au point de vue de l'état de sa motricité et au point de vue de l'existence d'une tumeur ; on recherchera avec soin les adénopathies et les hémorragies occultes du tube digestif. Il est bien entendu que l'examen du suc gastrique ne peut être d'aucun secours puisque les anémies graves idiopathiques s'accompagnent fréquemment d'hypo ou même d'anachlorhydrie.

Ajoutons qu'on relève dans un certain nombre de

cas de cancer de l'estomac des formules hématologiques typiques d'anémie grave idiopathique.

En face d'une anémie intense chez une femme enceinte avant d'accepter le diagnostic d'anémie protopathique il est une affection qu'il faut soigneusement éliminer, c'est la néphrite. Nous savons, en effet, actuellement que la néphrite chronique est susceptible de réaliser ce tableau clinique d'anémie grave. Aussi pratiquera-t-on avec soin la recherche d'albumine dans les urines, l'examen du sérum sanguin au point de vue de la rétention uréique possible, l'examen de la perméabilité rénale aux chlorures. On interrogera la malade sur l'existence possible des petits signes de brightisme (céphalalgie, pollakiurie, crampes, doigts morts), on recherchera le bruit de galop, l'hypertrophie cardiaque; on mesurera la tension artérielle.

Enfin il est important, dans tous les cas d'anémie grave, d'examiner avec soin les fèces et d'y rechercher l'existence des parasites ou des œufs d'helminthes. C'est en effet que surtout le botriocéphalus et parfois l'ank lostome, le tricocéphale, le nécator, peuvent réaliser le tableau d'anémie grave, en apparence protoplastique. Une semblable étiologie, bien que nous ne l'avons pas trouvée dans les observations de la grossesse (trois fois seulement des lombrics), pourrait se présenter chez une femme enceinte et ce diagnostic est d'autant plus important à poser que l'expulsion du parasite par un traitement approprié est suivie de guérison.

PRONOSTIC

Que pouvons-nous tirer de l'examen du sang au point de vue du *pronostic* ?

Il me semble tout d'abord qu'on peut affirmer, avec Aubertin, que l'anémie aplastique et durable, comme l'exige Chauffard, a un pronostic fatal. Au moins telle est la conclusion de Accolas qui dans sa récente thèse étudie la grande majorité des observations d'anémie aplastique publiées jusqu'à 1911. Nous en trouvons un exemple dans le cas de Massary et Weil.

En ce qui concerne l'anémie plastique on a proposé quelques signes qui pourraient servir pour le pronostic.

Ni la quantité de l'hémoglobine ni le nombre des globules rouges ne peuvent servir pour le pronostic. Sans parler du cas exceptionnel de Quincke dans lequel le nombre des globules rouges était à 143.000 et où la guérison est survenue, nous trouvons dans nos observations rapportées par l'auteur des chiffres très faibles où la guérison est survenue. On ne peut pas, par conséquent, être d'accord avec M. Bonnaire qui affirme que lorsque, chez la femme enceinte, avant l'accouchement le nombre descend au-dessous de

2 millions, la femme est perdue. Dernièrement encore M. Lequeux a cité le cas où la guérison est survenue avec 400.000 globules rouges.

Lazarus a affirmé que l'anémie pernicieuse à mégaloblastes est mortelle. La majorité des auteurs est d'avis tout différent et affirment que malgré l'abondance des mégaloblastes la malade peut guérir. Nous avons pu le vérifier sur notre malade.

Ehrlich et Lazarus expliquent ce fait en disant que très souvent ce diagnostic entre un normoblaste et mégaloblaste n'est pas fait, qu'on prend des normoblastes pour des mégaloblastes.

Merletti reconnaît trois phases dans l'évolution de la maladie qui pourraient servir pour le pronostic :

1° Les normoblastes prévalant sur les mégaloblastes : la guérison est probable ;

2° Les mégaloblastes prévalant : pronostic réservé ;

3° Les normoblastes disparaissant : pronostic fatal.

Bertino croit que cette manière de voir est exacte.

Lazarus croit que la prévalence des macrocytes est d'un pronostic fâcheux.

Bertino sur 60 observations n'a pas pu confirmer le fait.

La forte réaction de la moelle, c'est-à-dire des fortes poussées d'hématies nucléés, ne peuvent pas non plus servir de pronostic comme le montre Ziégler dans son récent travail (dans deux cas, avant la mort il y avait une forte poussée d'hématies nucléées) parce que, comme l'a bien dit Schaumann, une forte

réaction de la moelle peut indiquer aussi une substance toxique très active.

Grawitz voit dans l'augmentation nette des polynucléaires neutrophiles un signe de bon pronostic (1). Pour Hayem, c'est le nombre des hématoblastes qui remporte.

Récemment Morawitz et Hami, à la suite des indications de Morawitz et Pratt, en 1908, qui ont trouvé que des substances réductrices existent dans le sang des malades d'anémie pernicieuse, Morawitz et Hami, dis-je, ont étudié ce phénomène et ils considèrent que les substances réductrices sont d'autant plus abondantes dans le sérum que les phénomènes de régénération sont plus actifs. Ils trouvent que ces phénomènes de réduction sont dus précisément à la nécessité en O pour la transformation des globules rouges jeunes en globules adultes.

La divergence des opinions des auteurs montre que ces signes sont loin d'avoir l'importance que lui attribue chaque auteur.

Nous croyons donc *qu'il n'existe pas de signe de pronostic pour les anémies graves plastiques*, les aplastiques étant toujours mortelles, surtout si nous prenons en considération ce fait *que le tableau hématologique ne nous renseigne que sur la réaction de moelle*. Mais l'autre facteur du pronostic, *la quantité et la qualité des toxines hémolysantes qui sont produites dans l'organisme nous restent inconnues*.

---

1. Professeur Hirschfeld, *Leucocytose avec éosinophilie : bon pronostic.*

ÉTIOLOGIE

Quelques-uns des premiers observateurs qui ont reconnu et décrit l'anémie pernicieuse ont d'emblée considéré la grossesse comme cause possible de la maladie.

Quels sont les arguments qu'on peut invoquer pour affirmer que la grossesse peut produire une anémie pernicieuse :

1° La coïncidence du début des troubles morbides avec la grossesse, et nous pouvons confirmer ce fait car, presque dans un tiers de nos observations les troubles morbides ont débuté avec la grossesse, dans le reste des cas c'est dans la deuxième moitié de la grossesse que les troubles morbides se sont fait sentir. Plicot dans sa thèse a émis l'opinion que l'anémie grave survenant au cours de la grossesse est d'origine gravido-toxique ;

2° La multiparité ;

3° Enfin Magnes dans sa thèse a recueilli à l'appui de la même opinion tous les cas où un accouchement naturel ou provoqué ont amené une amélioration de l'état de la malade.

Le fait que les troubles morbides deviennent très graves dès le début ou au cours de la grossesse

est certainement *un argument important* auquel nous ne trouvons pas d'objection valable. Il nous semble cependant que cela ne montre pas indiscutablement que la grossesse est la cause directe de la maladie et pas une cause adjuvante importante qui a permis à une maladie en évolution de se manifester beaucoup plus rapidement.

2° En ce qui concerne la multiparité nous croyons qu'elle ne joue qu'un rôle secondaire.

En effet, examinons l'âge des malades atteints d'anémie pernicieuse et voyons s'il a une importance quelconque, ou aucune comme le dit Plicot dans sa thèse. Il est de toute évidence que l'âge a une importance et ce fait attire l'attention des premiers observateurs. Immermann dit : « Il me semble, d'après mes observations, que la maladie soit plus fréquente chez les femmes de vingt à quarante ans. » Quincke dit : « La majorité des malades est d'âge moyen » sur 240 cas étudiés par Lazarus, 73 o/o étaient des gens âgés de vingt à cinquante ans. Au-dessous de vingt ans, 10 o/o ; au-dessus de cinquante ans, 17 o/o.

Il faut dire tout d'abord que ces chiffres concernent l'anémie pernicieuse en général, concernent par conséquent aussi bien l'homme que la femme.

En effet, l'homme est aussi atteint d'anémie pernicieuse, pourtant un peu moins souvent que la femme. Sur 21 cas de Quincke il y a 13 femmes et 8 hommes.

Lazarus trouve aussi que la femme est plus souvent atteinte. Sur 20 malades d'Aubertin on trouve

9 hommes et 11 femmes. Nous pouvons dire, par conséquent, que l'anémie pernicieuse *est une maladie surtout de l'âge moyen.*

Que devient alors cette cause qu'on n'a pas cessé d'invoquer dans tous les mémoires, *la multiparité?* Voyons quel est l'âge de nos malades.

Sur 87 cas je trouve :

Au-dessous de 20 ans.....	1 cas
20 à 30 ans.....	41 cas
30 à 40 ans.....	43 cas
40 à 43 ans.....	2 cas

La moyenne du nombre des grossesses était de :

20 à 30 ans.....	2,8 grossesses
30 à 40 ans.....	5,1 grossesses

Comment se fait-il que les femmes ayant eu un nombre considérable de grossesses, 5,2 en moyenne, soient atteintes aussi souvent que les femmes qui n'ont eu que 2,8 grossesses.

D'autre part, sur le nombre de 87 observations des femmes enceintes atteintes d'anémie pernicieuse il y a presque 30 o/o des femmes qui n'ont eu que 2 grossesses dont *15 primipares.* Ces chiffres montrent que l'opinion que les primipares ne sont jamais atteintes est erronée. Si la maladie atteint des gens de l'âge moyen il n'y a rien d'étonnant à ce que les femmes atteintes par la maladie soient des multipares. Et ce qui montre bien que c'est l'âge qui joue un rôle, et non la multiparité,

c'est que, parmi nos observations, nous en trouvons quelques-unes (4) qui se rapportent à *des primipares âgées* (plus de trente ans).

3° Si la coïncidence, du début de la maladie avec le début de la grossesse, ainsi que l'évolution favorable de la maladie après l'accouchement dans quelques cas, pourtant peu nombreux, sont des faits importants qui parlent pour le rôle de la grossesse dans la production de la maladie, nous pouvons en relever quelques-uns qui ne sont pas explicables par cette hypothèse.

C'est tout d'abord la distribution géographique de la maladie.

Quoiqu'en dise M. Agosse-Lafont dans son intéressant travail sur l'anémie pernicieuse, à savoir que la fréquence apparente de la maladie dans certaines régions est due surtout à des statistiques anciennes quand on ne savait pas diagnostiquer la maladie, il est évident, et tous les auteurs sont d'accord sur *ce fait, que la maladie est plus fréquente dans certaines régions*, très limitées je l'ajoute. Lazarus dit nettement que la maladie est plus fréquente à Zurich. Et c'est un fait frappant noté par tous les auteurs qui s'occupaient de cette question. Quincke dit: il est pourtant étonnant que je n'ai vu à Lausanne que 2 cas en quatre ans, et encore je ne suis pas sûr du diagnostic, tandis qu'ici (à Berne ou à Zurich) en deux ans voilà 10 cas que j'observe. Immermann dit qu'à Bâle, ville pourtant très voisine de Zurich, et où

les maladies des tractus digestifs sont fréquentes, cette maladie est très rare.

Les observations nouvelles des auteurs italiens, Clivio, Merletti et surtout Batino qui a étudié attentivement la distribution géographique de la maladie en Italie, montrent nettement *qu'en Italie la maladie est très fréquente, mais dans certaines régions très limitées.* C'est ainsi que, sur à peu près 60 cas des femmes enceintes ayant l'anémie pernicieuse 35 sont du Borgo San Domino et 27 des alentours de Parma. Parmi les observations de l'anémie de la grossesse que j'ai recueillies j'obtiens :

Dans toute la France	27 cas
A Zurich seulement	23 »
En Italie, dans le district de Parma (je ne les ai pas recueillies toutes)	40 »
Allemagne	3 »

Il est difficile après cela de nier complètement l'influence de la localité. On ne peut attribuer à la misère la fréquence plus considérable de l'anémie pernicieuse frappant les femmes enceintes dans certaines localités ; en effet, plusieurs auteurs ont noté que des personnes venues d'autres régions tombent malades lorsqu'elles viennent habiter les localités en question (Petrone, Bertino.

Bien que nous n'ayons relevé dans la littérature aucune observation de l'anémie *grave de la grossesse nettement attribuable au botriocephalus latus*, notons

que les pays où l'on observe le plus grand nombre des cas de cette maladie pendant la grossesse (Zurich, Haute-Italie) sont ceux où les infections à botriocephalus sont plus particulièrement fréquentes.

On sait qu'en Finlande l'anémie pernicieuse à botriocephalus est assez commune, cependant nous n'avons pas trouvé dans les travaux de Schaumann et Talquist qui ont particulièrement étudié cette maladie, des indications concernant la grossesse.

2° S'il existe des faits où la maladie s'est améliorée après l'accouchement nous en relevons des cas beaucoup plus nombreux où l'évolution était toute différente.

Dans toutes les études expérimentales, et le fait clinique d'anémie botriocéphalique le confirme, que une fois la cause déterminante de la maladie éloignée celle-ci évolue vers la guérison.

Or, que des fois la maladie s'aggrave notablement après l'accouchement. Il y a une objection qui se présente à l'esprit immédiatement, on pourrait dire : mais cette évolution ne prouve rien. La destruction des globules rouges est arrivée à un tel point que les difficultés d'un accouchement même facile ne peuvent plus être supportées. A cette objection nous répondons que nous sommes d'accord que l'accouchement a une mauvaise influence sur la marche de la maladie ; mais dans ces cas la femme meurt immédiatement après l'accouchement ou dans les jours qui suivent. Et cela pourrait se rapporter à des femmes étant à bout de force. Or nous voyons dans nos obser-

vations des cas où la maladie s'aggrave nettement après l'accouchement et quand la quantité d'hémoglobine et le nombre des globules rouges ne sont pas extrêmement bas. Cas de Lépine par exemple. Accouchement, le 25 novembre. Aggravation après l'accouchement le nombre des globules rouges passait successivement par 909.000, 1.223.600, 606.000, 631.200, 378.750 *le 6 janvier*, *morte un mois et onze jours après.* Cas de Hayem : elle entre dans le service avec 1.760.000 le 24 octobre, *dix-sept jours après l'accouchement* et meurt **cinq mois après.** Cas de Bertino : L'accouchement survient quand la malade a un nombre de globules rouges au-dessus de 1 million (1.334.000, quatre jours avant l'accouchement) ; elle en a encore 1.031.200 quatre jours après l'accouchement, pourtant l'état s'aggrave continuellement ; quinze jours après l'accouchement elle a encore 896.000 globules rouges et pourtant elle meurt rapidement.

Un autre cas de Bertino où la femme la veille de l'accouchement a 1.400.000 globules rouges ; elle meurt cependant vingt jours après l'accouchement. Cas de Garipuy et Claude, accouchement provoqué le 28 avril, l'état s'aggrave et la femme meurt *un mois* après. Que dire alors des cas comme celui de Quincke dans lequel les symptômes graves n'apparaissent qu'après l'accouchement et la femme meurt *un an après l'accouchement.*

Je trouve encore 3 cas où les symptômes ont apparu *après l'accouchement.*

Et si je voulais compter tous les cas dans lesquels je trouve une mention nette *aggravation après l'accouchement* je compte 48 sur 93, c'est-à-dire plus *de 50 o/o*.

Tous ces faits nous indiquent que les substances hémolysantes persistent dans l'organisme après l'accouchement.

En résumé, nous voyons que tout au moins dans *un grand nombre des cas la grossesse ne peut être considérée d'une façon absolument certaine comme la cause directe d'anémie pernicieuse*. Il est impossible de nier en raison de la simultanéité de la grossesse et des phénomènes anémiques, que l'état gravidique ne soit une cause prédisposante aux anémies graves. Il est vraisemblable que les facteurs étiologiques qui président à leur apparitions soient complexes. Il existe souvent une prédisposition morbide révélée par *l'existence de chlorose, d'anémie légère antérieure, notées dans un grand nombre d'observations* (*dans plus de 40 o/o*). Sur ce terrain moins résistant la grossesse suffit-elle à entraîner le désaccord entre les processus hémolytiques et la régénération sanguine cela est possible, mais il intervient certainement dans la plupart des cas d'autres causes toxiques ou infectieuses indépendantes de l'état gravidique. Ces causes sont obscures jusqu'à maintenant, mais les faits que nous avons apportés suffisent à les faire soupçonner. C'est de ce côté, pensons-nous, que devront porter les recherches qui seront effectuées chez les femmes enceintes atteintes

d'anémie grave. Il ne faudra pas se contenter d'établir un rapport entre l'état gravidique et les altérations sanguines, il faudra scruter les antécédents de la malade, rechercher le parasitisme intestinal, les infections ou les intoxications latentes.

TRAITEMENT

Si on comprend l'anémie pernicieuse des femmes enceintes comme une maladie produite par la grossesse, si c'est de l'une des parties de l'œuf que viennent les toxines hémolysantes, il est un traitement qui se présente immédiatement à l'esprit, c'est l'avortement ou l'accouchement prématuré. De nombreux auteurs ont essayé d'arrêter l'évolution de la maladie en appliquant ce traitement (Chiara, de Graëfe, Tarnier, Clivio, Garipuy et Claude). Parmi les observations que j'ai étudiées on a provoqué plusieurs fois l'accouchement, dont 4 cas de Merletti sans résultat, 1 cas de Clivio sans résultat, 3 cas de Bertino sans résultat, 3 avec amélioraration, 1 cas de Gusserow sans résultat, 1 cas de Garipuy et Claude sans résultat. En tout 13 cas avec 3 améliorations. Mais il faut ne pas oublier, qu'en dehors du traitement obstétrical, on a employée le traitement général. Tarnier a employé plusieurs fois l'accouchement provoqué on l'avortement sans résultats.

Immermann, Laache, Pinard, Grawitz, Esch sont contre l'interruption de la grossesse. Chiara, Merletti, Clivio, Bertino conseillent, au contraire, ce trai-

tement. Il nous semble que l'accouchement provoqué n'a pas donné les résultats qu'on pourrait attendre de lui ; d'autre part, nombreux sont les cas où il a même donné un coup de fouet à la maladie. Les statistiques publiées sont suffisamment éloquentes ; elles montrent qu'il faut mieux s'abstenir de toute intervention obstétricale et que l'avortement ou l'accouchement provoqué loin d'enrayer toujours les accidents risquent de compromettre l'existence de la malade. Le traitement obstétrical étant contre-indiqué c'est au traitement médical qu'il faut recourir.

On a proposé pour l'anémie pernicieuse de nombreux médicaments de sorte qu'on est en droit de se poser la question quelle est la valeur des médicaments proposés ? et de n'accepter qu'avec certaines réserves les résurrections obtenues dans quelques cas, surtout si on a dans l'esprit le fait *que des améliorations brusques et inattendues en dehors de tout traitement ne sont pas exceptionnelles.* Pourtant nous croyons qu'Agasse-Lafont a raison quand il dit, que le désespoir n'est pas permis et que malgré le pronostic sérieux de la maladie, des améliorations, peut-être des guérisons peuvent survenir par un traitement énergique et soutenu, surtout quand la moelle est capable de réagir.

Quels sont les médicaments dont nous disposons ?

On a autrefois employé, non sans résultats le fer ; il me semble qu'on ne l'emploie plus beaucoup aujourd'hui. Je parle de la période aiguë de la maladie.

Nous pouvons considérer comme extrêmement exagéré l'opinion de Laache (cité par Lazarus) d'après lequel « avec l'arsenic, nous sommes maîtres de la maladie » ; en tout cas, c'est ce médicament qu'on emploie le plus fréquemment maintenant.

L'arsenic a été proposé par Byrom Bramwell en 1877, qui a obtenu dans 7 cas d'anémie pernicieuse des résultats assez bons. Sur la statistique de Padley (cité par Lazarus) il y a chez des malades non traités sur 48 cas, 42 morts ; sur 22 traités par l'arsenic, 16 guérisons.

Lazarus se demande si l'action de l'arsenic est aussi nette que quelques statistiques la présente, car en étudiant les cas de Schaumann on trouve qu'après l'expulsion du botriocéphale les malades traités par l'arsenic n'ont pas guéris plus vite que les non-traités. Mais on peut objecter, je crois, que l'action de l'arsenic doit être jugée non pas sur les cas où la cause de l'hémolyse est déjà éloignée comme les cas de Schaumann, mais bien sur ceux où la cause de l'hémolyse n'est pas connue et ne peut pas être éloignée. En tout cas, Lazarus ne lui refuse pas toute action.

Bettmann suppose que l'arsenic agit en diminuant la résistance des globules rouges et en augmentant celle des éléments jeunes produits par la moelle. Cette réaction de la moelle peut être suffisamment intense pour que les globules nouveaux résistent.

Bloch dans sa thèse de Paris étudie l'action de l'arsenic sur le sang. Il montre que c'est un poison,

mais que son action ne s'exerce pas *in vitro*. Il suppose que la rénovation sanguine n'est pas due à l'action directe de l'arsenic sur la moelle, mais qu'elle est secondaire à la destruction des globules rouges. Il rapproche son action de celle de la radiothérapie.

Silbermann suppose une action directe de l'arsenic sur de la moelle.

Syllaba se rattache à l'hypothèse de l'excitation indirecte de la moelle.

Seiler croit que l'arsenic agit surtout en association du fer déposé dans l'organisme.

Sous quelle forme le donne-t-on. Il est préférable de ne pas employer l'arsenic par voie buccale en raison des troubles digestifs si fréquents dans l'anémie pernicieuse. On aura recours aux injections de cacodylate ou méthylarséniate de soude. C'est Armand Gauthier qui le premier a préconisé et employé le cacodylate de soude dans quelques cas d'anémie grave et tuberculose.

Les inhalations d'oxygène ont été proposées par Hayem, mais sans que les résultats fussent encourageants.

La radiothérapie a été essayée par Vaquez d'abord, puis par Renon et Tixier, Godelewsky). Renon croit pouvoir expliquer l'efficacité des rayons X par son action destructive sur les globules rouges. Il rapproche l'action de la radiothérapie de celle des sérums hémolytiques sur la moelle osseuse étudiée par Roger et Josué. Ces auteurs ont vu que lors-

qu'on injecte la toxine diphtérique à un lapin on trouve déjà vingt-quatre heures après une prolifération de la moelle avec des normoblastes abondants, quarante-huit heures après les normoblastes sont moins nombreux. Ce sont les myélocytes neurophiles qui prédominent.

Si on injecte en même temps la toxine et le sérum antidiphtérique l'action sur les globules rouges est plus nette, les myélocytes abondent mais les normoblastes sont beaucoup plus nombreux que quand la toxine seule est injectée.

Si on injecte le sérum seul la prolifération normoblastique est énorme et on trouve un grand nombre de cellules géantes.

On a employé dans quelques cas les sérums hémolytiques dans les anémies graves, mais je crois sans grands résultats.

On a proposé aussi d'employer l'opothérapie médullaire. Il y a des observations déjà anciennes de Fraser, Fabian, Barrs, Peper et Engel (*in* Lazarus).

Menterier, Aubertin et Bloch ont employé avec un bon résultat l'opothérapie médullaire, ainsi que Vaquez, Chauffard et Loederich, Clivio. Cependant Bertino n'a pas obtenu des résultats encourageants dans les anémies graves de la grossesse. Il dit que la moelle osseuse provoque des troubles digestifs, qu'elle est mal supportée. On l'emploie en quantité de 40 à 100 grammes de pâte préparée suivant la technique de Barrs (cité par Agasse-Lafont) :

Vingt-cinq grammes de gélatine ramollie sont mélangés avec 30 grammes de glycérine dans un mortier un peu chauffé; dans un autre mortier, également chauffé, on triture 90 grammes de moelle osseuse avec 30 grammes de vin de Porto; on mélange les deux préparations et on refroidit.

Certains auteurs ont soutenu que les poisons hémolysants de l'anémie pernicieuse sont des acides gras et ils ont proposé de les neutraliser par l'administration aux malades de la glycérine ou des sels de chaux (Vetlesen, Schaumann et Talquist). Dans ce but on administre la glycérine à la dose de 3 cuillerées à soupe par jour. Nous avons donné à l'une de nos malades, déjà améliorée par le cacodylate de soude, de la glycérine et l'amélioration se poursuivit jusqu'à la guérison complète, mais nous ne pouvons l'attribuer d'une façon certaine à la glycérine, faisons observer que le médicament a été parfaitement toléré.

On a préconisé aussi la cholestérine. Reicher, Klemperer ont obtenu des bons résultats en employant la cholestérine à l'état de solution à 3 o/o dans l'huile. Mais Klemperer a employé en même temps des arsenicaux.

Je noterai simplement l'emploi de l'acide chlorhydrique, des stomachiques (Hirschfeld), du salol et d'autres antiseptiques intestinaux, des lavages de l'estomac et de l'intestin, pour passer à un moyen thérapeutique important : la transfusion.

Elle a été essayée par Gusserow dans l'anémie

pernicieuse de la grossesse qui l'a employée 4 fois sans aucun résultat. Ces quatre femmes sont mortes.

Quincke a employé plusieurs fois la transfusion ; nous lui devons une observation très remarquable d'un sujet n'ayant plus que 143.000 globules rouges par millimètre cube, qui a présenté une rémission durable de cinq ans avec bonne santé apparente consécutivement à l'injection de 85 centimètres cubes de sang. Le même auteur a appliqué le traitement à trois femmes atteintes d'anémie grave de la grossesse ; dans un cas le résultat a été favorable, dans les deux autres la maladie a continué son évolution progressive et fatale.

Ewald a obtenu dans un cas désespéré une véritable résurrection du malade par le même traitement.

Dans l'étude de 39 cas faite par Haarth (cité *in* Lazarus) on trouve une amélioration dans 17 cas, il faut ajouter que ces injections out été faites *in extremis*.

Dans les observations que j'ai étudiées et qui concernent exclusivement les femmes enceintes indépendamment des observations déjà citées de Quincke et Gusserow, j'ai trouvé le cas de Hayem sans résul tat.

Cas de Ferrand sans résultats.

En outre je citerai les cas de Cahn, Tabor et enfin Weber qui a obtenu par la transfusion des bons résultats dans 7 cas.

On a employé dernièrement des injections intra-

musculaires du sang defibriné avec des résultats encourageants.

Parmi les observations concernant les femmes enceintes nous pouvons citer :

Le cas de Morawitz...	avec amélioration
Le cas de Sachs.....	—
Le cas de Esch.....	—

En outre Bauerstein a obtenu des bons résultats dans 2 cas. Guido Mann dans 3 cas.

Nous croyons intéressant de reproduire le manuel opératoire de ces injections de sang défibriné d'après la technique qu'emploie Esch. On reçoit le sang dans un flacon contenant des perles de verre qu'on secoue pendant qu'on recueille le sang. On ferme le flacon et on le secoue pendant dix minutes pour défibriner le sang. Esch est contre la filtration du sang. On injecte alors le sang profondément dans les muscles de la région fessière, à peu près 30 centimètres cubes en un point. Ces injections ne sont pas douloureuses, contrairement aux injections sous-cutanées comme le propose Ziemssen. Jamais d'infiltration, ni abcès. Il faut s'assurer après avoir enfoncé l'aiguille qu'on n'a pas pénétré dans un vaisseau.

En dehors de tous ces médicaments, il y a un traitement général à suivre : repos au lit, aération, nutrition légère non putrescible, car comme le dit bien Grawitz, la fermentation intestinale aggraverait

la maladie, il faut faire des lavages de l'intestin et de l'estomac.

En dehors de ces indications, le traitement sera symptomatique.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Louise V..., quarante ans, entre le 19 juillet 1910 dans un service de Maternité, et accouche, le 21 juillet, d'un enfant bien portant. L'accouchement est normal, sans hémorragie.

Mais dès l'entrée de cette femme à la Maternité on est frappé de son aspect particulier ; elle est extrêmement pâle et présente un peu d'œdème au dos des pieds et autour des chevilles. Les urines contiennent un peu d'albumine. La température est normale.

Les jours qui suivent l'accouchement, l'aspect extérieur ne se modifie pas. L'œdème persiste. L'albuminurie seule disparaît. L'anorexie est de plus en plus marquée et la faiblesse générale s'accentue. Le deuxième jour après l'accouchement, la température monte à 38 degrés, elle atteint 39 les deux jours suivants et se maintient encore à 38 degrés pendant huit jours, pour revenir ensuite à la normale. C'est le *4 août, quatorze jours après l'accouchement* que M. Lemierre la voit pour la première fois dans le service du Dr Dufour, qu'il remplace à ce moment.

La femme, à ce moment, est d'une pâleur cireuse ; les muqueuses labiale et conjonctivale sont absolument décolorées. Par contre, l'amaigrissement n'est pas très considérable ; un

œdéme considérable occupe le dos des deux pieds. Au niveau des membres inférieurs se montrent quelques *taches purpuriques* de la dimension d'une lentille. Ni épistaxis, ni hémorragie gingivale.

Le cœur est un peu accéléré, ses dimensions sont normales. A l'auscultation on perçoit au niveau de l'orifice aortique un souffle asystolique assez intense et qui s'étend sur une assez large surface, mais sans irradiation particulière mais persiste quand la malade est assise. Au niveau *des jugulaires, on perçoit un frémissement cataire* et un bruit de rouet très accentués. Pas d'hypertension artérielle. *La rate est grosse. Elle dépasse de trois travers de doigt le rebord* inférieur des larges côtes gauches ; très facile à palper, de consistance dure.

Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord intérieur des fausses côtes ; il est mou et non douloureux. Pas de subictère. Les urines ne contiennent ni albumine, ni urobiline, ni sucre.

L'anorexie est absolue. La malade a de temps à autre des vomissements et de la diarrhée ; l'asthenie est considérable. La malade ne peut ni marcher, ni même se tenir debout. Le système nerveux paraît normal.

L'appareil respiratoire est aussi normal.

Examen du sang :

Globules rouges.....	1.325.000
Globules blancs.....	8.000
Valeur globulaire.....	1,1
Polynucléaires neutrophiles..	72,2 o/o
Polynucléaires éosinophiles..	0,5 o/o

Lymphocites	4,4 o/o
Mononucléaires	18,5 o/o
Myélocytes neutrophiles	0,9
Basophiles	0,3
Globules rouges nucléés	3,2 o/o

Normoblastes, megaloblastes, figures de caryocinèse nombreuses. Résistance globulaire normale. Hématies granuleuses 25 o/o.

Coagulation du sang normale. Retraction du caillot très accentuée.

Les premiers symptômes ont débuté trois semaines environ avant l'accouchement ; à ce moment la malade qui *se sentait fatiguée depuis quelque temps* a perdu brusquement ses forces ; l'appétit a disparu et la malade a eu à plusieurs reprises de la diarrhée. En même temps la pâleur est apparue ; l'œdème des pieds également. Cette femme avait eu antérieurement six grossesses toujours bien supportées et menées à terme. Les six enfants sont vivants et le septième dont elle vient d'accoucher est venu au monde bien constitué, pesant 3150 grammes ; se porte bien.

Dans les antécédents de la malade on relève seulement qu'à partir de l'âge de seize ans, date d'apparit, *jusqu'à l'âge de vingt et un ans elle a été constamment anémique et souvent dans un état d'ostenie très marquée. Ces troubles ont disparu avec la première grossesse.*

Elle passe dans le service de M. le professeur Widal où nous la suivons.

Traitement. — Injection sous-cutanée, quotidienne, de 0,05

de cacodylate de soude ; alimentation : œufs, bouillie, viande crue.

Très rapidement l'état de la malade se modifie. Dès la troisième injection, l'appétit commence à renaître et la malade s'alimente bien. La diarrhée ne se montre plus que par intermittence ; l'œdème des pieds disparaît ; la malade se sent plus forte.

18 août 1910 :

Globules rouges.....	1.825.000
Globules blancs.....	8.000
Valeur globulaire.....	1,05
Polynucléaires neutrophiles..	58 o/o
— eosinophiles.....	6,6 o/o
Lymphocytes.....	4,2 o/o
Mononucléaires.....	24,5 o/o

25 août:

Globules rouges.....	2.075.000
Globules blancs.....	6.000
Valeur globulaire.....	1,1

La pâleur est moins accentuée. L'appétit est bon ; les selles sont normales.

30 août. — On reprend une série des injections de cacodylate de soude qui se poursuit jusqu'au 15 septembre.

4 septembre. — L'œdème des pieds réapparaît en même temps que la malade se sent plus fatiguée. Le 10 septembre, l'œdème disparaît de nouveau.

13 septembre :

Globules rouges.....	2.800.000
Globules blancs.....	8.000

Valeur globulaire	1
Polynucléaires neutrophiles	67, o/o
Éosinophiles	2,2 o/o
Lymphocytes	8,2 o/o
Mononucléaires	24, o/o
Mastzellen	0,7
Myélocytes neutrophyles	0,3

A partir de ce moment l'état général s'améliore rapidement. L'appétit est vif. Les selles sont régulières. Les forces reviennent de plus en plus. Le facies se recolore et la malade engraisse.

Polynucléaires neutrophiles	61 o/o
Éosinophiles	5 o/o
Lymphocytes	5,7
Mononucléaires	26,6
Myélocytes neutrophiles	0,6
Basophiles	0,3
Hématies nucléés	0,6

4 septembre. — Examen du sang :

Globules rouges	2.150.000
Globules blancs	6.000
Valeur globulaire	1,3
Polynucléaires neutrophiles	64,9
Éosinophiles	0,9
Lymphocytes	3,9
Mononucléaires	30 o/o
Hématies nucléés	0,2

Depuis les derniers jours du mois d'août la malade commence à se lever mais elle est essoufflée quand elle marche un peu vite.

L'œdème des pieds a disparu. On ne trouve plus de signes veineux au niveau des jugulaires. Le souffle cardiaque persiste ainsi que la splénomégalie.

Le traitement depuis le 15 septembre consiste en 2 cuillerées à soupe de glycérine par jour.

10 octobre 1910 :

Globules rouges.....	4.275.000
Globules blancs.....	5.000
Valeur globulaire.....	0,8
Polynucléaires neutrophiles.	5,5 o/o
Eosinophiles.....	2, o/o
Lymphocytes.....	5,4 o/o
Mononucléaires.....	37,1 o/o
Mastzellen.....	0,3

21 octobre 1910 :

Globules rouges.....	4.875.000
Globules blancs.....	5.000
Valeur globulaire.....	0,7
Polynucléaires neutrophiles..	59,7 o/o
Éosinophiles.....	2, o/o
Lymphocytes.....	5,6 o/o
Mononuclaires.....	3,2 o/o

La malade sort de l'hopital le 25 octobre parfaitement réta-

blie. Le poids s'élève de 42 kg.850 au début de septembre à 51 kg. 200 le jour de la sortie. Le souffle cardiaque a disparu. La rate n'est plus palpable.

OBSERVATION II

Mme Antoinette S..., vingt-sept ans, couturière, entre le 15 août 1910 à la Maternité, enceinte de cinq mois. La nuit même de son entrée, elle est prise de douleurs et expulse un fœtus le 16 août. Le 17 août, elle est admise à la Maternité, M. Lemierre l'examine en notre présence. C'est une femme de petite taille et d'aspect chétif ; elle est d'une pâleur de cire ; les muqueuses labiales et conjonctivales sont absolument décolorées.

Le cœur est très rapide, le pouls bat à 120, on trouve à l'auscultation du cœur des souffles, à la pointe et à la base, mésosystoliques ne se propageant pas. *La rate dépasse de trois travers de doigt le rebord inférieur des fausses côtes gauches et est facilement palpable.*

Le foie dépasse de trois travers de doigt des fausses côtes. Il existe un léger œdème des jambes et du dos des pieds. Les urines ne contiennent ni albumine, ni urobiline. La respiration est rapide et la malade présente au moindre mouvement de véritables crises de suffocation. Il existe en plus une toux sèche et opiniâtre.

L'examen des poumons est absolument négatif. L'intolérence gastrique est presque absolue. *La malade présente de la diarrhée.*

La température est à 38 degrés.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges	800.000
Globules blancs.	16.000
Valeur globulaire.	1,18
Polynucléaires neutrophiles. .	82,6 o/o
Éosinophiles	1,6 o/o
Lymphocytes	2,6 o/o
Mononucléaires.	10 o/o
Myélocytes neutrophiles. . .	0,1 o/o
Globules rouges nucléés. . .	2,5 o/o

Coagulation du sang normale. Rétraction très marquée du caillot.

Lorsqu'on interroge la malade et que l'on examine à fond, on constate qu'elle présente une imperforation de l'anus et que les matières fécales découlent au dehors par une fistule recto-vaginale.

Elle dit être sujette, depuis l'âge de dix-huit ans, à une diarrhée qui récidive avec une grande facilité. Elle a toujours eu un gros appétit. En 1907 elle a eu une première grossesse menée à terme, mais elle accouche d'un enfant mort.

En 1908, deuxième grossesse terminée par un avortement de deux mois. Pendant sa troisième grossesse qui vient de se terminer par un avortement au cinquième mois, elle a commencé par ressentir de la fatigue, l'appétit a disparu, la diarrhée s'est accentuée. Puis est apparue une toux opiniâtre qut l'a décidée à entrer à la Maternité. Pendant les derniers jours, elle a eu de plus quelques légers épistaxis et des hémorragies gingivales.

Pendant l'accouchement, la dyspnée était externe. On pratique des injections sous-cutanées de cacodylate de soude (0,05). Lait glacé, champagne, oxygène.

18 août. — Même état. Température : 36 degrés. Pouls : 159. Eréthisme cardiaque extrême, grande dyspnée, œdème des jambes plus accentué. Vomissements répétés mais plus de diarrhée.

19 août. — Température : 38 degrés. Pouls : 120. Vomissements répétés. Dépression extrême.

20 août. — Température : 38 degrés. Pouls : 120. Vomissements plus rares.

21 août. — Température : 37 degrés. Pouls : 120. Sommeil meilleur. Un seul vomissement. La malade pred 3 litres de lait et du champagne.

22 août. — Température : 37 degrés. Prostration moins accentuée. Pas de vomissement. Selles abondantes non diarrhéiques. Toux moins fréquente.

23 août. — Température : 37°5. Pouls : 108.

24-25 août. — Température 37 degrés. La malade semble un peu mieux. Tentative d'alimentation suivie de vomissements.

26 août. — Examen du sang :

Globules rouges.....	628.000
Globules blancs.....	10.000
Valeur globulaire.....	1,2
Polynucléaires neutrophiles...	77,7 o/o
Polynucléaire éosinophiles....	2 o/o
Lymphocytes.....	5,1 o/o
Mononucléaires.....	9,8 o/o
Myélocytes basophiles.....	0,3 o/o
Globules rouges nucléés.....	4,8 o/o

28, 29 et 30 août. — Vomissements abondants verdâtres. Diarrhée profuse. Affaiblissement croissant. Température : 38 degrés. Pouls : 130. L'œdème des jambes augmente.

1er septembre. — Température : 38 degrés. Pouls filiforme. Agitation extrême. Délire. Œdème des jambes progressif.

2 septembre. — Stupeur très accentuée.

3 septembre. — Examen du sang.

Globules rouges.....	375.000
Globules blancs.....	25.000
Polynucléaires neutrophiles...	89, o/o
Polynucléaires éosinophiles...	o
Lymphocytes.....	6,1
Mononucléaires.....	3,9
Globules rouges mêlées.....	1

Poïkilocytose et anizocytose extrême. La malade est dans le coma.

La mort survient dans la nuit du 3 au 4 septembre. L'autopsie n'a pas pu être faite.

CONCLUSIONS

I. — Dès que l'anémie pernicieuse a été connue, un certain nombre d'auteurs ont considéré que la grossesse peut être une cause déterminante de cette maladie. En fait on trouve dans la littérature un nombre d'observations d'anémies graves ayant évolué chez des femmes enceintes ;

II. — Ces anémies apparaissent soit dès le début de la grossesse, soit au bout de quelques mois seulement, soit même après l'accouchement ;

III. — Elles ne diffèrent en rien dans leur évolution des autres variétés d'anémie pernicieuse ; tantôt elles évoluent inexorablement vers la mort, tantô elles présentent les rémissions de longue durée, parfois même elles sont susceptibles de guérir ;

IV. — La formule hématologique est le plus souvent celle de l'anémie plastique ; les anémies applastiques semblent rares ;

V. — La plupart des grossesses accompagnées d'anémie grave se terminent par avortement ou accouchement prématuré. Lorsque l'accouchement

survient à terme l'enfant peut naître sain et se développer normalement ;

VI. — L'avortement ou l'accouchement constituent un traumatisme grave qui entraîne souvent la mort rapide de la femme ;

VII. — L'expulsion du fœtus ou de l'enfant n'entraîne pas le plus souvent la rétrocession des phénomènes anémiques et la maladie continue son évolution progressive après la délivrance ;

VIII. — La grossesse semble dans la plupart des cas ne pas être la cause déterminante véritable de l'anémie pernicieuse ; elle constitue seulement une cause adjuvante importante chez les prédisposées :

IX. — L'avortement ou l'accouchement prématuré semblent contre-indiqués chez les femmes enceintes atteintes d'anémie grave.

Ces anémies graves sont justiciables du traitement médical habituellement employé dans l'anémie pernicieuse.

Vu : le président de la thèse,
WIDAL

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le vice-recteur de l'Académie de Paris,
LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Accolas. — Thèse de Lyon, 1910-1911.

Affanassiewb. — Zeitsch für Klinischemediz, 1883.

Agasse-Lafont. — Thèse de Paris, 1905-1906.

* Aubertin. — Thèse de Paris, 1904-1905.

* Barjon et Cade. — Société médicale des hôp., Lyon, 1902.

P. Bar. — Pratique, 2e vol.

Batut. — Thèse de Paris, 1879.

Bauerstein. — Analyse in Folia hematol., 1911.

* Bertino. — Annali di gynecologia, 1907.

Biermer. — Correspodenzbl., für schebiterthe, 1872, p. 15.

Bloch et Hirschfeld. — Berliner klinischelboch., 1905.

Bloch. — Thèse de Paris, 1908.

* Boissard. — Société d'obst. de Paris, 1909.

Buttling. — Analyse in Archives des maladies du cœur, 1909.

Cahn et Mehring. — Archives für Klin. Mediz., b. 39.

Caruso. — Volkmann's vortrage, 1904.

Chantemesse et Podvysotski. — Processus généraux.

* Clivio. — Annali di Gynecol., 1901.

Clerc. — Article sur l'anémie pernicieuse in Pratique médico-chirurgicale.

Dieballa. — Zeitsch. für Klin. Medizin, 1908, b. 77.

Ehrlich et Lazarus. — Die Anæmie, 1904, I, II, III.

* Esch. — D. Medizinische Wochenschrift, 1911, n° 12.

Ewald. — Berl. Klinische Wochensch., 1895.

* Ferrand. — Union médicale, 1877.

Gaudin. — Thèse de Lyon, 1897.

* Garipuy et Claude. — Société d'obst. de Paris, 1908.

Gautier (A.). — Revue de thérapeut. médico-chirurgicale, 1899, p. 933.

* Gusserowi. — Archives für Gynecolagie, 1871.

Grawitz. — Berlin Klinische Woch., 1898, n° 32.

— Berlin Klinische Woch., 1901, n° 24.

— Rapport à la Société hématologique de Berlin in extenso Folia hemetologica, 1911.

* Hanot et Legiz. — Archives générales de médecine, 1899.

* Hayem. — Archives de physiologie, 1893.

— Leçons cliniques, 1899.

— Du sang et ses altérations, 1900.

Herzberg. — Virchot's Archives, b. CCIV, HI.

Hirschfeld. — Therapie der gegenssart, 1907.

Hunter. — Analyse in D. Mediz. Woch., 1909.

— Leçons cliniques in Gaz.med. de Paris, 1893.

Immermann. — D. Arch. für Klinische, Mediz., b. 13.

Klemperer. — Société de méd. de Berlin, décembre 1908 analysé in D. M. Woch., 1908.

* Koumane. — Thèse de Montpellier, 1906.

Laache. — Deutsche Mediz, Wochensch., 1891, n° 5.

* Lebert. — Archives générales de médecine, 1876 (Wiener Mediz. Wochenschr., 1858).

Lenoble. — Revue de médeeine, 1897.

* Lepine. — Union médicale, 1876.

* Magnes. — Thèse de Toulouse, 1910-1911.

* Massary et Weil. — Société méd. des hôpitaux, 1908.

Menetrier, Aubertin et Bloch. — Société médicale des hôpitaux, avril 1907.

* Meyer Rügg. — Centralblat für gynecol., 1906.

* Merletti. — Annali di gynecol., 1897-1898.

* Morawitz. — Münch, Mediz. Wochensch., 1907.

Morawitz et Pratt. — Münch. med. Woch., 1908.

Morawitz et Itami. — D. Arch. für Klinische medizin., 1910 b. 100.

Muktedir. — Deutsch. Mediz Wochensch. 1910.

Neumann. — Berlin, Klinische Woch., 1877.

Nonne. — Archives für Psychiatrie, 1893.

* Noorden. — Analysé in archives des maladies du cœur, 1908.

* Oliva. — Annali di gynecolagia, 1901.

Papenheim. — Berlin. Keconsche Woch., 1911.

— Rapport à la Société Hemat. de Berlin in Folia hematologia, 1911.

* Petrone. — Loi experimentale, 1887.

* Planchard. — Thése de Paris, 1888.

* Plicot. — Thèse de Paris, 1899.

* Quincke. — Volkmann's Samlungen, 1876, nº 100.

— Deutsche Archives für Klin mediz, b. 20 et b. 25.

Quinquand. — Chimie Pathologique.

Renon et Tixier. — Soc. méd. des hôpitaux, 1906.

Reicher. — Berliner klin Wochensch, 1908.

* Robert. — Thèse de Montpellier, 1877.

Roger et Josué. — Société de biologie, 1897.

Runeberg. — Berlin. klinische Woch, 1886.

* Sachs. — Zeitschrift für Gebuotshilfe, 1908, b. 64.

Schaumann. — Volkmann's vortrage, 1900-1903.

Schaumann et Talquist.— Deutsche Mediz. Wochensch, 1898, b. 20.

Schlaepfer.— Deutsche Arch. fûr klinische Medizin, b. 100.

Schleipp. — Münchnere Mediz. Woch., 1909.

Seiler. — Deutsche Mediz. Woch.. 1911, b. 29.

Silbermann. — Berlin. klin, Woch, 1886.

Stadelmann.— Archives für Experiment. Pathologie, b. 17 et b. 23.

Strumpell. — Specialle Pathalogie, 1909.

Syllaba. — Résumé in thèse de Tcherinac.

* Tarnier. — Journal des sages-femmes, 1892.

— Bulletin médical, 1897.

Tcherinac. — Thèse de Paris, 1909.

Tixier. — Clinique, 1910.

* Vaindrax. — Thèse de Montpellier, 1905.

Vaquez. — Société méd. des hôpitaux, 1908.

— Archives générales de médecine, 1905.

Vast. — Thèse de Paris, 1899.

Vlaeff. — Vratch, 1894.

Ueber Deutsche Arch. für klin Medizin, b. 97.

Zabrassez. — Société de biologie, 1905.

* Zandberg. — Thèse de Zürich, 1905.

* Zeher. — Thèse de Zürich, 1907.

Ziegler. — Deutsche Arch. f. kl. Mediz., 1910, b. 99.

Zoeller. — Thèse de Paris, 1876.

Les observations des femmes enceintes que nous avons dépouillées sont à trouver dans les auteurs dont le nom dans notre bibliographie est marqué par une *étoile*.

Imp. de la Faculté de Médecine, JOUVE ET Cie, 15, rue Racine, Paris.